John Trowsdale

Secretele imunităţii

Pregătirea pentru război este unul dintre cele mai eficiente mijloace de menţinere a păcii.

George Washington

Cuprins

Recunoştinţe

Prolog: Imunitate inteligentă

Partea I Armata noastră secretă: Cum funcţionează imunitatea

Cunoaste-ti duşmanul şi prietenii: Microbii

Strategie şi resurse: Principiile de bază ale imunităţii

Infanteria: Complement

Detectarea unei ameninţări: recunoaşterea imunităţii

Să înceapă bătălia: Inflamaţia

Un răspuns flexibil: Anticorpii, Sfânta Treime şi Dumnezeu

Sergent major: Celulele T

Culegerea de informaţii: Moleculele MHC

Recrutarea de aliaţi: Toleranţă şi cooperare

Recunoaşterea unei ameninţări: non-eu şi pericolul infecţios

Partea II Provocări în materie de apărare: Confruntarea cu boala

Război civil: autoimunitate

Daune colaterale: Hipersensibilitate

Ocupaţie: Transplant

Întărit în luptă: Memoria imună şi vaccinarea

Trădători: Cancer

Predarea: Îmbătrânirea sistemului imunitar

Tactici inovatoare: Dobândirea de noi genuri de apărare

Tactici diferite: Imunologie comparată

Zbor sub radar: Evasiunea apărării

Consumabile: Dieta şi imunitatea

Lanţul de comandă: Neuroimunologie

Epilog: Război sau pace

Glosar

Referinţe

Index

Prolog

Imunitate inteligentă

Care este cel mai bun mod de a explica funcţia organelor umane? Ne-am putea imagina inima ca pe o pompă, creierul ca pe un fel de computer, plămânii ca pe un burduf, rinichii ca pe un filtru. Comparăm în mod obişnuit organele noastre cu astfel de dispozitive familiare pentru a le înţelege rolurile esenţiale. Dar când vine vorba de sistemul imunitar, sarcina este mult mai dificilă. Unde este acesta? Ce face şi cum face? Cum ne menţine sănătoşi şi cum ne apără de inamicii invizibili?

S-ar putea să avem nevoie de mai mult de un punct de comparaţie. O modalitate simplă, deşi, desigur, circulară, de a explica imunitatea este să o raportăm la software-ul „antiviral”. *Elk Cloner,* primul virus informatic, codificat în 1982 de Richard Skrenta pe când era elev în Pittsburgh, s-a ataşat sistemului de operare Apple DOS 3.3 prin intermediul dischetelor.* Prima infecţie generalizată, *Brain,* a urmat în 1986. De atunci, programele antivirale au fost forţate să ţină pasul cu un nivel tot mai ridicat de ameninţare. Oare imunitatea noastră se actualizează în mod similar pentru a face faţă fiecărei ameninţări emergente?

Cum rămâne cu camerele de supraveghere? Există peste un miliard în lume, una pentru fiecare zece dintre noi în Regatul Unit. În orice zi, mişcările noastre pot fi urmărite de mai multe ori, în timp ce ochii curioşi urmăresc acţiuni ilegale. Ar putea corespunde acest lucru modului în care sistemul nostru imunitar detectează un comportament deviant şi descoperă că suntem infectaţi cu un microb periculos?

Încă de când primul om a aruncat o piatră pentru a se feri

de o ameninţare, am recurs la utilizarea armelor. Poate că noi doi nu suntem războinici prin natura noastră, dar suntem cu siguranţă predispuşi să recurgem la forţa letală atunci când suntem confruntaţi cu ameninţări. Toate ţările, cu excepţia unei duzini, sunt implicate în prezent într-un fel sau altul într-un conflict militar. Modul clasic de apărare împotriva unei ameninţări este de a produce ceva şi mai distructiv. Sistemul nostru imunitar combate boala cu o forţă din
ce în[5] ce mai brutală?[5]

În contrast cu paralela cu puterea militară, ar avea vreun sens să ne gândim la imunitate ca la o formă de diplomaţie sau de putere „soft”? Ce se întâmplă cu detensionarea şi cooperarea, cu ideea de a împărţi resursele pentru a evita conflictele -sistemul nostru imunitar face vreodată ceva similar?

De fapt, toate aceste comparaţii şi multe altele pot fi folosite în mod legitim pentru a explica sistemul nostru imunitar. Acesta trebuie să fie la fel de inovator ca un software antiviral, capabil să detecteze o ameninţare, să organizeze un răspuns puternic şi să negocieze detensionarea. O solicitantă, dar, în mod curios, pentru noi, beneficiarii săi, sistemul imunitar este aproape invizibil şi pare o rutină. Apărarea noastră funcţionează fără ca noi să ne gândim la ea, fără să înţelegem cum funcţionează şi cum se adaptează sistemul. Organismul permite chiar îndepărtarea unor părţi din el; splina, amigdalele, adenoidele, apendicele pot dispărea fără ca sănătatea noastră generală să fie afectată. Imunitatea este discretă şi totuşi extinsă, nicăieri şi peste tot, redundantă şi totuşi esenţială, puternică şi totuşi îndepărtată.

În această carte propun că sistemul nostru imunitar face mult mai mult decât să ne apere împotriva infecţiilor. Gama sa vastă de celule, proteine şi substanţe chimice se infiltrează în fiecare zonă a corpului, unde este implicat în

inflamaţie, vindecare, reparare şi întreţinere, chiar şi în cablarea creierului nostru. Este o parte a sistemului de inteligenţă al corpului nostru. Ea ştie când şi unde există o problemă, o boală sau o leziune, la care coordonează un răspuns rapid. Imunitatea noastră este extrem de importantă pentru viaţă: mulţi dintre noi murim la bătrâneţe doar pentru că sistemul nostru imunitar cedează şi suntem doborâţi de o infecţie.

Sistemul nostru de protecţie imunitară pătrunde în fiecare ţesut şi în fiecare celulă. Acest lucru ridică o întrebare importantă: De ce nu ne protejează împotriva tuturor bolilor care suferim? Dacă apărarea noastră este atât de bună, de ce nu ne eliberează de afecţiuni cronice precum bolile de inimă, bolile neurodegenerative, cancerul sau obezitatea? Unele dintre aceste poveri de sănătate par a fi o provocare chiar şi pentru cea mai sofisticată apărare. Poate părea absurd să ne aşteptăm ca sistemul nostru imunitar să ne protejeze împotriva tuturor bolilor, dar, după cum vom vedea, acesta este implicat ori de câte ori celulele noastre sunt deteriorate, indiferent prin ce mijloace.

La un nivel mai practic, de ce nu am creat vaccinuri puternice împotriva tuturor agenţilor infecţioşi şi împotriva cancerului? S-ar putea argumenta că imunitatea noastră funcţionează numai atunci când există ceva străin de recunoscut, cum ar fi un virus infectant, ceea ce nu este cazul în majoritatea bolilor cronice. Totuşi, aceasta ar putea fi doar o parte a poveştii, deoarece acum ne dăm seama că imunitatea noastră trebuie să fie indiferentă la miliardele de organisme străine din intestinul nostru şi de pe pielea noastră. Şi fătul care se dezvoltă în uter este efectiv străin, deoarece jumătate din proteinele sale sunt codificate de genele tatălui. Prin urmare, faptul de a fi străin nu este un indiciu suficient pentru a ne alerta apărarea.

Sistemul nostru imunitar are sarcina de a şti când şi unde există probleme în organism şi de a le rezolva în mod

corespunzător. Cum face atunci distincţia între expunerea la o proteină care acoperă un virus periculos şi la o proteină inofensivă? Cum , sau cum nu , o leziune sau o boală care nu implică niciuna dintre ele, cum ar cancerul sau arterele înfundate?

Sistemul nostru imunitar nu numai că nu ne protejează în mod adecvat de bolile cronice, dar pare să cauzeze multe dintre acestea. Afecţiunile autoimune, cum ar fi diabetul şi scleroza multiplă, alergiile şi astmul, invocă toate un răspuns agresiv împotriva propriilor noastre ţesuturi. În mod alarmant, unele dintre aceste boli devin din ce în ce mai frecvente. De ce sistemul nostru de apărare se întoarce împotriva a ceea ce ar trebui să protejeze? De ce ceea ce salvează ucide uneori? Are ceva de-a face cu stilul nostru de viaţă modern?

În mod ideal, am dori ca sistemul nostru de apărare să fie capabil răspundă la toate afecţiunile noastre, chiar dacă acestea nu implică o infecţie. Aceasta ridică o altă fundamentală: cum distinge ţesutul rănit sau deteriorat de ţesutul normal? De-a lungul istoriei, modul în care definim boala a variat în funcţie de modă*, dar, după cum am menţionat mai devreme, un factor comun este leziunea celulară, cauzată prin orice mijloace, care duce la o ameninţare la adresa funcţiei normale. După cum vom vedea, cea mai mică rană duce la chemarea imediată a imunităţii la arme, ceea ce face cu atât mai nedumeritor de ce, pe măsură ce ţesuturile sunt deteriorate în bolile cronice, sistemul nostru imunitar este nu numai impotent, ci şi distructiv?

Pe măsură ce cunoştinţele noastre au avansat, am găsit răspunsuri la întrebări fascinante care nu cu mult timp în urmă păreau de neînţeles, cum ar fi cum putem produce anticorpi pentru orice proteină străină, chiar şi pentru un organism obscur pe care nu l-am mai întâlnit până acum? Prima dată am învăţat despre imunitate din întâmplare, iar

puterea şi specificitatea acesteia au fost exploatate pentru a combate boli precum variola înainte de a şti că există germeni. Peste 300 de milioane de oameni au murit din cauza variolei înainte ca aceasta să fie eradicată definitiv prin valorificarea puterii şi specificităţii sistemului imunitar. Această realizare spectaculoasă este cu siguranţă la fel de importantă ca punerea unui om pe Lună.

Cei mai mulţi dintre noi avem cunoştinţe rudimentare despre modul în care funcţionează vaccinarea pentru a creşte anticorpi împotriva unui organism infecţios, lucru care ne-a fost adus la cunoştinţă de recenta pandemie Covid-19. După cum vom vedea, acum am învăţat suficient despre sistemul nostru imunitar pentru a-l putea exploata în vederea fabricării unor vaccinuri mai inteligente. Nu numai vaccinuri; acum suntem capabili să manipulăm proteinele şi celulele produse de sistemul imunitar în moduri din ce în ce mai creative, aşa cum se întâmplă deja în cazul utilizării anticorpilor pentru combaterea unor afecţiuni diverse precum artrita şi cancerul.

Vom analiza aceste progrese, împreună cu lipsa noastră de cunoştinţe generale despre boli şi cauzele lor. Având în vedere că imunitatea noastră este atât de intangibilă, iar microbii cu care trebuie să se confrunte sunt invizibili, este de înţeles că, timp de peste 200 000 de ani de istorie umană, fost ignoranţi în ceea ce priveşte infecţiile şi controlul acestora. Chiar şi astăzi, deşi ne îngrijorăm constant în legătură cu aceasta, cei mai mulţi dintre noi nu se preocupă să o analizeze prea profund. Cu ceva timp în urmă am participat la o conferinţă în Las Vegas, iar pe panourile publicitare era inscripţionat: *Bine aţi venit Donny Osmond şi Societatea Americană pentru Microbiologie*. Două culturi diferite s-au ciocnit în acea săptămână în Oraşul celei de-a doua şanse. În timp ce delegaţii ieşeau dintr-o reuniune, o trecătoare m-a întrebat ce făceau toţi aceşti oameni neîngrijiţi, cu dosare de conferinţă şi ecusoane cu numele pe şnur (atât de „non-Las Vegas”)

printre jucătorii liberi. Când i-am spus că ne aflam la o conferinţă care studia germenii, mi-a răspuns „Yuk!” şi a plecat.

Acest lucru nu este surprinzător, potrivit regretatului Val Curtis, profesor de igienă la London School ofHygiene and Tropical Medicine din Londra, un *dezgustolog* autoproclamat. 1 O reacţie naturală la gândul germenilor, al alimentelor în putrefacţie sau al fecalelor este reculul – un răspuns fizic care răscoleşte intestinele. Mecanismul nostru de dezgust este foarte rapid, dezvoltat în istoria evoluţiei ca modalitate adecvată de a ne îndepărta de orice lucru potenţial infecţios. Acest răspuns ne-a servit destul de bine în trecutul nostru neaglomerat, dar acum avem cunoştinţele şi nevoia de a fi mult mai înţelepţi.

Abia după ce unii germeni au fost recunoscuţi ca fiind cauza bolilor, denunţaţi ca adevăraţi ucigaşi ai omenirii[2] cu doar un secol şi jumătate în urmă, am acceptat în cele din urmă cerinţa de antisepsie în spitale şi importanţa sanitaţiei, igienei şi iniţiativelor de sănătate publică. Acest lucru a dus la un accent oarecum deplasat asupra curăţeniei noastre în casă, astfel încât acum ştergem suprafeţele bucătăriei cu dezinfectanţi, ai căror producători pretind în zadar că ucid 99 % din toţi germenii comuni. Aruncăm alimentele comestibile după termenul de valabilitate, în ciuda faptului că majoritatea insectelor sunt, după cum vom vedea, cel mai rău caz, inofensive şi, cel mai bun caz, benefice. Suntem cu toţii germofobi, dacă nu la nivelul multimilionarului Howard Hughes, care se plimba cu cutii de şerveţele în picioare; totuşi, cunoştinţele noastre generale despre boli, infecţii şi microbi – precum şi cele despre sistemul nostru imunitar, prin care organismul nostru ne apără – sunt încă deficitare. Suntem înconjuraţi de microbi, care trăiesc fericiţi în noi, pe noi şi în jurul nostru pretutindeni şi, datorită unei ciudăţenii a evoluţiei, doar unul dintr-un miliard este

capabil să ne provoace nenorociri de nedescris[3]. Din fericire, sistemul nostru imunitar se pricepe să-i distingă pe câţiva dăunători de cei inofensivi.

Totuşi, nu este infailibilă. Odată ce infecţiile cu puţinele organisme extrem de periculoase care se strecoară prin garda sa sunt controlate prin vaccinare sau antibiotice, devenim mulţumiţi. După cum arată reacţia noastră la

Covid-19, trebuie să ni se reamintească în mod colectiv şi constant cum să evităm infecţiile de la alte persoane. Istoria arată că, în mod repetat, nu reuşim să învăţăm aceste lecţii. Literatura şi limbajul nostru, chiar şi cântecele de grădiniţă precum „Ring-a-Ring-a-Roses”, evocă vremuri în care ignoranţa era mai uşor de iertat.

Printr-un proces de selecţie naturală, rezistenţa la tot felul de boli s-a dezvoltat la strămoşii noştri îndepărtaţi cu milioane de ani în urmă. Pentru a supravieţui, trebuia să fim cu un pas înaintea ameninţărilor emergente prin perfecţionarea continuă a apărării. De-a lungul timpului, fiecare lacună din apărarea noastră a fost acoperită de un plasture molecular, la fel patch-urile software antivirale sunt aplicate în mod continuu pentru a combate software virale inovatoare. După cum vom vedea, aceasta înseamnă că apărarea noastră imunologică este plină de dopuri pentru scurgeri şi breşe peticite. Este complexă, dezorganizată, Heath-Robinson, dar modul în care funcţionează, cele mai multe ori, este, din fericire, poezie pură, bine reglată şi eficientă.

Prin urmare, cred cu pasiune în importanţa informării noastre cu privire la microbi şi imunitate, pentru a ne ajuta să avem grijă de sănătatea noastră. De cele mai multe ori, nu suntem conştienţi de faptul că imunitatea noastră lucrează constant pentru a ne asigura că rămânem sănătoşi. Ne bazăm pe instinctele noastre, pe sfaturile transmise de părinţii noştri şi, ocazional, pe medici bine informaţi. În cea

mai mare parte, acest lucru ne serveşte bine. În mod magic, organismul se repară singur. există paralele în care acest lucru să se , cu posibila excepţie a creşterii cristalelor: o ceaşcă, o jucărie, o clădire, un castel sau o maşină spartă rămâne deteriorată până când o reparăm. În cazul corpului nostru, orice uşoară ameninţare de deteriorare, orice rană, orice invazie a germenilor rătăcitori este respinsă cu recunoştinţă şi status quo-ul restabilit, deoarece sistemul nostru imunitar ajută în mod miraculos organismul să se reconstruiască.

De ce este important pentru noi să ştim cum funcţionează imunitatea? Ei bine, nu este infailibilă şi, ocazional, lucrurile merg prost şi ne îmbolnăvim. De fapt, unii oameni de ştiinţă susţin că suntem specia cea mai bolnavă de pe planetă. Dacă este aşa, poate ar trebui să aflăm de ce? S-a sugerat chiar că boala are un aspect evolutiv pozitiv în sensul că modelează societăţile umane în moduri pozitive. De exemplu, declinul populaţiei cauzat de ciumă în Europa a precipitat schimbări sociale importante: prăbuşirea sistemului feudal şi creşterea puterii de negociere a unei munci agricole mai rare au precipitat în cele din urmă Renaşterea. Din nefericire, a trebuit să moară jumătate din populaţia activă pentru ca abilităţile lucrătorilor agricoli rămaşi să devină valoroase şi pentru ca ştiinţa, medicina şi artele să înflorească. Bolile fac parte din cultura noastră la fel de mult ca războiul şi conflictele. Şi – ca să fim optimişti – boala stimulează progresele în medicină, cel mai recent în pandemia Covid-19, de exemplu, aducând un impuls extraordinar tehnologiei vaccinurilor.

Aşadar, un prim răspuns la întrebarea noastră introductivă – Ce este sistemul nostru imunitar? – este că acesta se află peste tot în noi, circulând în sângele nostru şi infiltrându-se în fiecare colţ al organelor noastre, gata să negocieze pacea sau să înăbuşe aproape orice ameninţare.

În această carte, folosesc adesea apărarea militară ca

metaforă pentru a explora modul în care sistemul imunitar lucrează pentru a ne menţine sănătoşi. Aceasta este doar pentru a ghida imaginaţia şi nu trebuie luată prea în serios, vă rog.

Ar trebui să declar o altă afectare stilistică. Antropomorfismele, atribuirea de gânduri umane unui obiect, sunt greu de evitat în acest subiect şi, în orice caz, majoritatea oamenilor ştiu să nu le ia la propriu. Cercetarea în domeniul imunologiei moleculare este adesea explicată în termeni antropomorfici, dar, din câte ştim, celulele şi moleculele nu au intenţii. Ele sunt unităţi autonome, fără minte, care ne protejează pentru că, dacă nu ar face-o, noi – şi ele – nu am mai fi aici. În mod similar, germenii sunt entităţi lipsite de scop, cu excepţia faptului de a face mai mulţi ca ei. Concepem „strategiile” celulelor şi moleculelor în termenii propriului nostru comportament, iar eu exploatez fără ruşine paralelele dintre apărare şi boală în termeni de celule, molecule şi germeni ca şi cum aceştia ar avea intenţii, atunci când acest lucru mă ajută să subliniez ceva. Apreciez că unele dintre simplificări vor deranja unii imunologi profesionişti.

Această carte face legătura între ştiinţa populară şi manualul şcolar. Cititorii cu cunoştinţe rudimentare despre gene, celule şi proteine, studenţii la ştiinţe şi medicină, tehnicienii, cercetătorii, asistentele medicale, medicii şi investitorii în biotehnologie ar putea găsi că le îmbogăţeşte viziunea asupra imunităţii. Cartea este scrisă într-un stil care sper că va distra, va intriga şi va atrage şi nonştiinţifici cu aspiraţii, inclusiv pe oricine este atins de numeroasele afecţiuni afectate de imunitate, cum ar fi cei 5% dintre noi care suferă de autoimunitate sau alergie. Chiar dacă unele concepte pot fi dificile, sper că fiecare cititor va fi capabil să aprecieze modul curios de fascinant în care sistemul imunitar rezolvă numeroasele probleme ridicate de protejarea organismului.

Pentru a fi corecţi, în trecut, imunologia, din cauza jargonului său arhaic, a fost destul de impenetrabilă. Dar revoluţia biologiei moleculare din ultimele decenii a dus la o creştere a înţelegerii publice, ceea ce a mult mai accesibilă, stimulată în parte de sectorul biotehnologic în plină dezvoltare. De la o simplă anexă a cercetării medicale, ea a trecut în centrul atenţiei şi a devenit vitală pentru majoritatea aspectelor sănătăţii noastre. Pe măsură ce am descoperit cum

funcţionează imunologia, a stimulat interesul pentru o gamă largă de subiecte, de la ecologie la creier. Prin scrierea acestei cărţi am dorit să explic unele dintre progresele interesante şi să împărtăşesc entuziasmul meu pentru acest subiect. Unele dintre descoperiri sunt uimitoare, iar vrăjitoria oamenilor de ştiinţă care le-au descoperit, uimitoare.

Prima jumătate a cărţii explică în detaliu modul în care funcţionează sistemul imunitar şi provocările pe care le întâmpină în apărarea împotriva diverselor organisme infecţioase pe care le putem întâlni. A doua parte abordează mai detaliat tipurile de boli şi afecţiuni asociate cu imunitatea şi ceea ce am învăţat prin studierea unor domenii specializate, cum ar fi alte specii, inclusiv microbi. Sunt abordate şi unele preocupări actuale, cum ar fi modul în care sistemul imunitar influenţează îmbătrânirea, obezitatea şi sănătatea mintală. Am inclus şi câteva paranteze, reflecţii şi unele episoade mai puţin glorioase din meandrele cercetării în imunologie, precum şi

succese spectaculoase, pentru a oferi un anumit contrast faţă de relatarea principală. Genetica apare în mai multe locuri, deoarece a jucat un rol major în desluşirea imunologiei moderne, iar imunogenetica a fost principalul meu obiectiv de cercetare timp de 40 de ani.

Trei teme sunt împletite prin naraţiune. (1) Imunitatea

noastră este mult mai complexă, mult mai importantă decât am crezut iniţial. Ea majoritatea aspectelor bunăstării noastre, nu numai infecţiile. (2) Deşi este cel mai valoros protector al nostru, sistemul nostru imunitar poate fi exploziv distructiv şi, dacă nu este ţinut sub control, provoacă sau contribuie la multe dintre bolile noastre cronice. (3) Găsim modalităţi creative de a exploata puterea sa distructivă şi specificitatea sa pentru a combate o varietate de afecţiuni umane, cum fi demenţa, îmbătrânirea şi cancerul.

Subiectul este atât de vast şi progresele atât de rapide, încât este inevitabil să fi făcut erori şi să fi interpretat greşit unele aspecte din afara domeniului meu specific de cercetare, imunologia. De asemenea, nu am încercat să furnizez referinţe complete sau să citez descoperitorii principali, ceea ce ar fi greu de gestionat în acest tip de carte. În principal, sunt citate doar aspectele critice sau cele care mi-au atras atenţia la momentul redactării.

* Dacă aveţi mai puţin de treizeci de ani, poate că, din fericire, nu aţi avut niciodată nevoie de o , dar acestea trăiesc sub formă de imagine, ca pictograma „Salvare” de pe desktop-ul computerului dumneavoastră.

* Organizaţia Mondială a Sănătăţii publică o Clasificare internaţională a bolilor. Este inclusă epuizarea profesională: stresul cronic la locul de muncă, precum şi obezitatea şi alte afecţiuni care nu au fost recunoscute ca boli până de curând.

Cunoaste-ti duşmanul şi prietenii

9 9 9 9 >

Microbii

Lumea este plină de microbi – bacterii, viruşi, ciuperci şi paraziţi – dintre care marea majoritate sunt inofensivi; o mică, dar semnificativă parte nu sunt. Diversitatea lor reprezintă o provocare dificilă pentru apărarea noastră imunitară.

Cu toţii suntem potenţial vulnerabili la organismele invizibile. Microbii nu tin cont de celebritate, bogăţie şi statut. Cântăreaţa şi compozitoarea Madonna este un simbol cultural, cunoscută pentru muzica, moda şi stilul său de viaţă. Este una dintre supravieţuitoarele muzicii populare, cariera sa acoperind patru decenii. Ceea ce aproape a pus capăt domniei Reginei muzicii pop a fost antiteza farmecului, o infecţie cu o bacterie care a adus-o la intensivă, într-o comă indusă de patruzeci şi opt de ore. După spusele ei, ar fi putut să nu supravieţuiască. Originea infecţiei Madonnei nu este clară, dar este posibil să fi datorat unei bacterii, altfel benigne, care a avut acces la sângele ei, provocând o infecţie la nivelul întregului organism şi o reacţie exagerată a sistemului imunitar.

Infecţiile grave pot proveni de la diverşi membri din toate cele patru categorii principale de microbi: bacterii, virusuri, ciuperci şi paraziţi. Putem afla multe despre sistemul nostru imunitar înţelegând care sunt acestea, unde se află şi cum se răspândesc. Să analizăm fiecare grup în .

Bacterii

Bacteriile sunt organisme unicelulare cu viaţă liberă. Relaţia noastră cu ele este mai intimă decât cu majoritatea celorlalte creaturi vii. Ele ne-au modelat istoria şi continuă să ne modeleze destinul. Unele au nume precum balerinele exotice: *Neisseria, Klebsiella, Yersinia, Bordetella, Serratia, Treponema* .* Totuşi, ne temem de ele şi încercăm să scăpăm de ele. Dar oricât de des ne-am spăla pe mâini sau am stropi cu dezinfectant blatul de lucru, nu scăpăm niciodată de ele. Ele sunt în fiecare respiraţie pe care o facem. Sunt în apa pe care o bem. Păşim pe trilioane de bacterii la fiecare pas. Este greu să ne dăm seama cât de multe sunt, dar ecologia Pământului, căreia îi datorăm existenţa noastră, este microbiană. Din cele aproximativ 1.000 de miliarde de specii de bacterii*, cunoaştem doar câteva mii, dar ele reprezintă împreună 100 de gigatone de carbon de pe Pământ, iar noi doar 0,06 gigatone[1]. Există de 100 de milioane de ori mai multe bacterii în oceane decât stele în univers[2]. Bacteriile există de peste 3,6 miliarde de ani, iar noi doar de aproximativ 200.000. Ele vor fi încă aici când noi nu vom mai fi.

Din numărul masiv de specii de bacterii, marea, marea, marea majoritate sunt inofensive. Unele dintre acestea se află pe pielea noastră, pe dinţi şi în intestine. Cu toţii purtăm mai mult de o mie de specii diferite în şi pe noi, ca microbiom sau microbiotă[A], egalând sau chiar depăşind numărul celulelor noastre. Iar aceste organisme pasagere poartă împreună până la 20 de milioane de gene microbiene, de aproximativ o mie de ori mai multe decât ale noastre. Fiecare dintre noi are propriul său set individual de până la câteva zeci de trilioane de organisme, la fel de personal ca o amprentă digitală, atât de individual încât setul de microbi de pe un mouse de computer poate fi urmărit până la persoana care foloseşte. Microbii sunt atât de înrudiţi cu noi ceea ce noi considerăm a *fi noi înşine* este de fapt o comunitate de celule umane, bacterii şi viruşi. Există un cuvânt pentru asta: suntem *holobionţi,* combinaţii

de specii. După naştere, dobândim insecte din tractul vaginal şi din sânii mamei noastre, într-un fel de ştafetă, trecând ştafeta între generaţii. Până la vârsta de trei ani, microbiomul nostru s-a stabilit şi, ulterior, poate influenţa totul, de la greutatea , înclinaţia spre demenţă sau chiar răspunsul nostru la terapia împotriva cancerului.3

Departe de a fi problematice, bacteriile inofensive pe care le purtăm cu toţii sunt esenţiale pentru sănătatea noastră, precum şi pentru imunitatea noastră. Ştim acest lucru deoarece în laborator putem creşte şoareci lipsiţi de ele, aşa-numiţii „şoareci fără germeni”, adăpostiţi în izolare pentru a preveni contaminarea. Se pare că aceste animale au o imunitate foarte slabă în comparaţie cu fraţii lor, care au o rezervă sănătoasă de bacterii utile. În ceea ce priveşte şoarecii, bacteriile pe care le găzduim ne ajută să producem vitamine esenţiale, să digerăm fibrele vegetale şi să degradăm toxinele. Cel mai important este că microbiota sănătoasă, ceea ce reclamele la iaurt numesc *bacterii bune,* ne protejează împotriva bolilor, modulându-ne imunitatea şi împiedicând colonizarea de către cele rele[4]. De asemenea, începem să înţelegem cum alimentele pe care le consumăm şi antibioticele pe care le luăm influenţează bogăţia şi sănătatea microbiotei noastre.

Dacă bacteriile sunt literalmente parte din noi, de ce atât de temute? Ei bine, o minoritate mică, dar semnificativă, agenţii patogeni, sunt asasini violenţi, antisociali şi tăcuţi. Nu există întotdeauna o distincţie netă între agenţii patogeni şi bacteriile comensale şi, după cum a descoperit Madonna, dacă un organism ne face rău sau nu depinde de circumstanţe. Un organism inofensiv de pe piele, *Staphylococcus,* poate provoca în unele cazuri o infecţie mortală dacă accesează o rană. În spitale, alte aşa-numite bacterii *oportuniste,* cum ar fi *Clostridium difficile,* pot infecta pacienţii bolnavi care sunt trataţi cu antibiotice şi pot produce o toxină letală. Sărăcia, lipsa de hrană şi supraaglomerarea duc la o susceptibilitate crescută, dar

este posibil să nu fiţi cruţat doar pentru că sunteţi bogat sau faimos. Consumaţia, cunoscută şi sub numele de tuberculoză, era frecventă atunci când i-a afectat pe romancierii D.H. Lawrence şi George Orwell, precum şi pe al şaptelea preşedinte al SUA, Andrew Jackson. Un sfert dintre noi suntem infectaţi cu *M. tuberculosis,* dar, dacă rămânem sănătoşi şi bine hrăniţi, majoritatea dintre noi ţinem acest organism la distanţă.

Alte bacterii răutăcioase secretă neurotoxine foarte otrăvitoare, cum ar fi tetanosul sau botulinum, care provoacă paralizie. Toxina botulinică, sau Botox, este utilizată în industria cosmetică, dar câteva grame de toxină botulinică, mai puţin de o linguriţă, ar fi suficiente pentru a ucide pe toată lumea din Regatul Unit. În cazul altor toxine, în mod paradoxal, daunele sunt o consecinţă indirectă a reacţiei organismului. Sindromul de şoc toxic la femei se datorează unui aşa-numit superantigen, o proteină produsă de microbul inofensiv *Staphylococcus aureus*, care creşte în tampoanele foarte absorbante. Proteina stimulează sistemul imunitar fără discernământ, ducând la o *furtună de citokine,* o serie de semnale chimice de alarmă care creează panică imunologică. Alte bacterii conţin o moleculă, cunoscută pe scurt ca LPS, care, odată detectată de sistemul imunitar, declanşează semnale de activare a inflamaţiei. Acestea duc la apariţia unora dintre simptomele neplăcute ale infecţiei, cum ar fi o febră puternică, care poate escalada până la septicemie şi meningită dacă inflamaţia acută apare la nivelul creierului. Alţi agenţi patogeni colonizează tractul respirator, producând toxine şi inflamaţii care provoacă difterie sau tuse convulsivă. Toxinele bacteriene pot, de asemenea, să contamineze alimentele sau apa, cum este cazul holerei. Mai frecvente sunt toxiinfecţiile alimentare cauzate de *Salmonella* şi bolile diareice provocate de anumite tulpini de *E. coli,* în cazul ingerării de alimente contaminate.

Odată apariţia bacteriilor rezistente la antibiotice, începem

să realizăm că impresia noastră că bolile bacteriene au fost cucerite este falsă şi că este dezvoltarea continuă a strategiilor imunologice. Trebuie să păstrăm un respect sănătos pentru bacteriile inofensive care ne înconjoară şi să rămânem vigilenţi cu privire la agenţii patogeni.

Viruşi

La fel ca bacteriile, viruşii sunt omniprezenţi, dar nu ne dăm seama de majoritatea lor. Într-o linguriţă de apă de mare, am putea găsi peste un milion de bacterii diferite, dar mai mult de un miliard de virusuri din mii de specii diferite. O măsură similară de sol va conţine de zece ori mai multe. Viruşii sunt mai numeroşi decât orice altă formă de viaţă de pe Pământ, cu
un număr uluitor de $1x\ 10^{31}$ (adică zece cu 31 de zerouri după), care, deşi atât de mici, dacă ar fi puşi cap la cap, s-ar întinde pe 100 de milioane de ani lumină.2 Avem nenumăraţi viruşi bacterieni în microbiota noastră, influenţând gama de bacterii prezente. Spre deosebire de bacteriile mai mari, care trăiesc liber, viruşii procreează doar prin pătrunderea în celule, care de obicei mor în acest proces. Aceste pachete de acid nucleic au fost etichetate drept „o veste proastă învelită în proteine”*, dar, la fel ca în cazul bacteriilor, majoritatea nu sunt maligne. Viruşii au dimensiuni diferite, deşi toţi sunt chiar mai mici decât bacteriile. La unele dintre cele mai mici, genele sunt dens grupate, iar proteinele sunt codificate în moduri ingenioase în codul acidului nucleic pentru a păstra cât mai multe informaţii într-un spaţiu cât mai mic. Această strategie minimalistă funcţionează pentru unii viruşi, dar alţi viruşi mai mari, cum *ar fi Epstein-Barr* (EBV) şi *citomegalovirusurile* (CMV), sunt plini de gene, multe dintre acestea câştigându-şi existenţa prin crearea de proteine momeală pentru a eluda sistemul imunitar.

După ce au preluat controlul asupra celulei, unii viruşi

adună o armată de progenituri care izbucnesc gata să infecteze celulele învecinate înainte ca alarma să fie dată. Alţi viruşi rămân discret sub acoperire în cea mai mare parte a timpului, integrându-se în genomul gazdei sau pur şi simplu rămânând în celulă, ca o bucată de ADN în mare parte silenţioasă. Aceste infecţii latente sunt invizibile pentru sistemul imunitar, iar virusul poate sta ascuns ani de zile, până când se iveşte ocazia de a face o nouă salvă. Virusul herpes simplex, de exemplu, se ascunde în linişte în neuroni, doar pentru a se reactiva atunci când apărarea imunitară este scăzută, pentru a permite supravieţuirea şi transmiterea sa, producând în acest proces o rană labială dureroasă. NASA a descoperit că viruşii latenţi sunt reactivaţi la astronauţi după stresul călătoriei în spaţiu[5].

Mulţi viruşi au evoluat împreună gazdele lor, inclusiv noi şi strămoşii noştri, de-a lungul a milioane ani, pentru a ajunge la o coexistenţă paşnică, formând un pact cu sistemul imunitar al gazdei. În plus, genomurile noastre sunt pline de cărţi de vizită străvechi, fragmente ale viruşilor din trecut, care ocupă cel puţin 8 % din ADN-ul nostru[2]. Unele dintre aceste incursiuni par să fi fost benefice: este posibil să datorăm elementelor virale dezvoltarea creierului nostru, pierderea cozii, capacitatea noastră de a dezvolta limbajul şi formarea conexiunilor neuronale. Şi, fără efectul benefic al unei gene virale în dezvoltarea placentei, am putea încă să depunem ouă, aşa cum vom discuta într-un capitol ulterior[6].

Chiar dacă majoritatea sunt benigne, nu se poate trece cu vederea faptul că, la fel ca bacteriile, câteva virusuri au provocat afecţiuni devastatoare, de la variolă şi rujeolă la SIDA şi, mai recent, Covid-19. În cazul unora, boala se datorează distrugerii directe a celulelor. De exemplu, virusul poliomielitic infectează în mod normal intestinul, dar dacă pătrunde în sistemul nervos central, neuronii sunt distruşi şi urmează paralizia. Din câte putem spune, în majoritatea cazurilor, acest lucru prezintă un avantaj redus

sau chiar nul pentru virus. Ca şi în cazul unor infecţii bacteriene, daunele pot fi cauzate de un răspuns exagerat al apărării noastre imunitare.

Deoarece nu pot supravieţui mult timp în afara celulelor, viruşii au dezvoltat câteva modalităţi creative prin care să se asigure că se transmit rapid. Tusea şi strănutul, simptome caracteristice ale infecţiei cu virusuri respiratorii care provoacă răceala şi gripa, le asigură trecerea la o nouă gazdă. Virusurile care generează infecţii acute, de scurtă durată, elimină frenetic multe particule pentru a maximiza şansele de a găsi o nouă gazdă. Virusul gripal supravieţuieşte mai mult în condiţii reci decât în condiţii calde, astfel încât tinde să infecteze mai mult în lunile de iarnă, când oamenii stau în casă cu ferestrele închise. În schimb, virusurile cu un stil de viaţă mai liniştit persistă în gazdele lor pe termen lung şi îşi permit luxul de a fi eliminate intermitent la o doză mică.

După cum vom vedea într-un capitol ulterior, au fost create vaccinuri de succes împotriva unor virusuri, cum ar fi variola, dar altele sunt refractare la eforturile noastre. Vaccinurile împotriva HIV au eşuat din cauza ratei rapide de mutaţie a virusului, deoarece atunci când sunt produşi anticorpi apar noi versiuni ale virusului care scapă recunoaşterii. Virusul gripal reprezintă, de asemenea, o ţintă în mişcare, modificându-şi frecvent compoziţia, astfel anticorpii produşi împotriva versiunii din sezonul trecut nu mai sunt eficienţi.

Deosebit de alarmant este atunci când un virus ajunge la noi de la o altă specie. HIV, care probabil a ajuns la noi de la o primată precum cimpanzeul, provoacă SIDA, deoarece dezactivează direct sistemul imunitar. În cele din urmănu virusul în sine ucide pacienţii cu SIDA, ci alţi agenţi patogeni „oportunişti” care sunt controlaţi în mod normal de imunitatea distrusă de HIV. Patruzeci de specii diferite de primate africane sunt infectate endemic cu viruşi

similari, cu efecte reduse asupra gazdelor lor, datorită adaptării permise mii de ani de co-evoluţie. Este dificil să se planifice o nouă epidemie*, cum a fost cazul Covid-19, care s-a transformat rapid într-o pandemie. SARS-CoV-2, cauza epidemiei Covid-19, era nouă pentru oameni şi nu aveam imunitatea acumulată în urma expunerii anterioare. În viitor, alte coronavirusuri virulente vor ajunge fără îndoială la noi, dar nu putem prezice când se va întâmpla acest lucru şi dacă vaccinurile pe care le avem în prezent vor fi eficiente. Covid-19 a risipit orice încredere în posibilitatea unei viitoare pandemii virale. Acesta a stimulat dezvoltarea tehnologiei vaccinurilor, subliniind valoarea unuia dintre puţinele instrumente de dispunem împotriva viruşilor – intervenţia imunitară.

şi alte exemple de viruşi care sar de la o specie la alta. Viruşi precum gripa se răspândesc între găini şi porci şi de acolo la oameni, unde pot fi mai patogeni. Virusul rujeolei de la noi poate fi descendent din rinderpest, un virus al vacilor. Aceste virusuri s-au adaptat la gazdele lor stabilite de mult timp, la care simptomele pot fi uşoare. Acestea au evoluat pentru a invada, a se replica şi a se transmite, iar moartea gazdelor lor nu prezintă niciun avantaj, deoarece lanţul lor de transmitere se opreşte brusc atunci când gazda lor moare.

Aşadar, la fel ca în cazul bacteriilor, nu putem evita viruşii, dar dispunem de instrumente, cum ar fi vaccinarea, măştile de protecţie şi izolarea în caz de infectare, pentru a atenua răspândirea celor dăunători, atât timp cât îi detectăm din timp.

Fungi

Fungi, la fel ca bacteriile, trăiesc liberi, dar celulele lor seamănă mai mult cu ale noastre. Bacteriile şi viruşii pot deţine recorduri în ceea ce priveşte numărul lor, dar, în ceea ce priveşte prezenţa vizibilă, ciupercile se află pe loc.

În Oregon, SUA, o masă mare de ciuperci formată din filamente ramificate, un *miceliu,* a acoperit o suprafaţă de 9,7 kilometri pătraţi[2]. Există probabil peste 2,5 milioane de specii de ciuperci, dintre care doar 10 % au fost identificate până în prezent. Dimensiunile lor variază de la drojdie unicelulară la ciuperci şi broaşte, hrănindu-se cu materii moarte din sol şi cu o varietate aproape infinită de alte surse de hrană. Spre deosebire de noi, dar la fel ca bacteriile, ciupercile nu îşi mănâncă hrana – înoată în ea.

Totuşi, la fel ca bacteriile şi viruşii, majoritatea ciupercilor ne sunt prietene. Pe unele le exploatăm în fabricarea pâinii, a brânzei şi a berii, precum şi a medicamentelor, inclusiv LSD şi antibiotice. Ciupercile sunt peste tot, pasageri pe cap, pe picioare şi în alte locuri, provocând ocazional infecţii uşoare precum aftele. Majoritatea sunt inofensive, dar unele pot fi mortale, în special atunci când sistemul imunitar este suprimat, ca în cazul pacienţilor cu SIDA, care pot fi copleşiţi de o infecţie fungică obişnuită.

Picioarele soldaţilor din armata lui Napoleon în 1812 şi în Primul Război Mondial au suferit de pe urma expunerii la condiţii umede şi insalubre care, dacă se prelungeau, duceau la infectarea cu o ciupercă, agravând ceea ce a devenit cunoscut sub numele de *piciorul de tranşee.* O afecţiune similară, deşi probabil infinit mai blândă, a fost o consecinţă a supravieţuirii în mlaştinile festivalurilor de muzică Glastonbury din 1998 şi 2007 din Regatul Unit. Ciupercile prosperă în interiorul umed şi insalubru al cizmelor Wellington şi al pantofilor sport, după cum ştiu prea bine sportivii. Câteva provoacă şi alte probleme, nu doar cu picioarele noastre. Candida, o drojdie, o ciupercă unicelulară, poate fi un pasager benign pe pielea noastră, dar dacă i se oferă o şansă, ne va coloniza gâtul, intestinul, vaginul, penisul şi unghiile. Iar infecţia fungică a scalpului, ringworm, a provocat în trecut suferinţa multor copii care şi-au pierdut părul.

Impactul ciupercilor asupra sănătăţii şi bolilor umane este adesea eclipsat de bacteriile şi viruşii care sunt mai interesanţi pentru presă, însă ciupercile ucid peste 1,5 milioane de oameni în fiecare an.7 Temperatura corpului nostru este prea ridicată pentru ca majoritatea ciupercilor să se dezvolte, motiv pentru care acestea tind să rămână pe piele, însă atunci când pătrund în organism, pot face ravagii, cum este cazul ciupercii *Candida auris,* asemănătoare drojdiei, care se ascunde pe echipamentele din spitale, unde infectează pacienţii imunodeprimaţi. O altă drojdie, *Cryptococcus neoformans,* se pricepe să trăiască în noi sau afară, în lemnul putred sau în excrementele păsărilor. La persoanele cu o deficienţă imunitară, cum ar fi SIDA, aceasta provoacă o formă tulburătoare de meningită. Atunci când infectează plămânii, ciuperca este prea mare pentru a fi gestionată de sistemul imunitar. Cu toate acestea, ea nu rămâne acolo – pentru a-şi facilita pătrunderea în creier şi în alte organe, are capacitatea de a-şi micşora dramatic dimensiunile.[8] După cum vom vedea mai târziu, medicamentele imunosupresoare, precum steroizii, au reprezentat o schimbare radicală în tratarea anumitor afecţiuni care necesită o imunitate slăbită, dar ne fac mai vulnerabili la ciupercile din jurul nostru.

În ceea priveşte microbiomul, ciupercile încep să fie considerate o componentă importantă a florei şi faunei noastre, cunoscută sub numele de *micobiom.* Oricât de improbabil ar părea în urmă cu doar câteva decenii, majoritatea interacţiunilor noastre cu bacteriile, viruşii şi ciupercile fac parte din fiziologia noastră normală. S-a propus ca perturbările din comunitatea noastră fungică să fie responsabile pentru unele cazuri de boală

Crohn, afecţiune intestinală care duce la dureri abdominale, scădere în greutate, oboseală şi diaree.9 Ca şi în cazul bacteriilor rezistente la medicamente, apar şi ciuperci rezistente la medicamente şi se elaborează strategii bazate

pe imunoterapie pentru a le combate[10].

Paraziţi

Paraziţii reprezintă o provocare deosebită pentru sistemul nostru imunitar. Aflaţi la pândă în animalele noastre de companie, în apă şi în noi, paraziţii umani au dimensiuni care variază de la o singură celulă la metri lungime, caz în care atacul imunitar este ca şi cum înfige un ac într-un submarin. Perspectiva de a fi infectat cu orice fel de vierme, metaforic şi uneori literal, ne face pielea de găină, dar majoritatea dintre noi avem aceste creaturi neiubite în intestinele noastre. Cei sensibili ar putea dori să sară peste următoarele paragrafe.

Unii paraziţi, cum ar fi viermele bici, care este purtat de un miliard de oameni, tind să fie mai în regiunile cu un climat cald şi umed şi cu condiţii sanitare precare. Alţii sunt mai aproape de casă. Cea mai frecventă infecţie cu viermi din Regatul Unit, oxiurii, se târăşte noaptea din rect pentru a-şi depune ouăle, care sunt apoi răspândite prin scărpinat sau prin atingerea lenjeriei de pat contaminate.

Schistosomiaza este o infecţie mai gravă cu viermi. Această boală tropicală a fost descrisă pentru prima dată de egiptenii antici. Ouăle tranzitează peretele intestinal, sunt eliminate în fecale, iar unele ajung înapoi în ficat. Adesea, sistemul imunitar nu reuşeşte să elimine infecţia, iar răspunsul imunitar poate fi dăunător în sine.

Unul dintre cei mai de succes paraziţi unicelulari este *Toxoplasma,* care infectează până la o treime din populaţia lumii şi este frecvent în ţările dezvoltate. Acesta este transmis prin alimente contaminate. Toate animalele cu sânge cald sunt gazde potenţiale, deşi partea sexuală a ciclului său de viaţă are loc numai la pisici. 11

Un alt parazit unicelular care a cauzat o boală cunoscută în

Africa în anii 1700 sub numele de Kala Azar a fost descoperit de un medic militar din

Glasgow, William Leishman. Acest parazit, numit *Leishmania,* se găseşte în principal în ţările tropicale şi subtropicale, probabil limitat la locul unde se găseşte insecta sa gazdă, musca nisipului. Infecţia poate provoca de la leziuni cutanate care se vindecă singure până la distrugerea gravă a ţesutului facial şi moarte. Evoluţia recentă a unor specii de *Leishmania* se poate datora activităţii umane, deoarece Leishmania nu a fost înregistrată în America şi este posibil să fi fost adusă în Brazilia de primii exploratori portughezi, în special de câinii lor. Gazda mamiferelor naturale pentru o altă subspecie, *Leishmania braziliensis,* este leneşul cu două degete, un animal care îşi petrece cea mai mare parte a timpului în coronamentul pădurii tropicale şi are puţine contacte cu oamenii, deşi distrugerea gratuită a pădurii tropicale a oferit noi gazde de exploatat, inclusiv noi, oamenii.

Apoi mai este malaria, o altă boală tropicală veche, deşi parazitul malariei, un organism unicelular numit Plasmodium, a fost descoperit abia la sfârşitul secolului al XlX-lea. Aproximativ 40 % din populaţia lumii este expusă riscului de infectare cu acest parazit, care se transmite prin înţepătura unui ţânţar. Malaria provoacă 2 milioane de decese în fiecare an, care jumătate sunt copii sub cinci , şi se estimează că a ucis jumătate din toţi oamenii care au trăit vreodată[12] Malaria este o traducere greşită a cuvântului italian *mala aria*, care înseamnă aer rău, deoarece la început s-a crezut cauza bolii este aerul provenit din mlaştini. Un medic francez, Charles Louis Alphonse Laveran, care lucra într-un spital militar din Algeria şi folosea un microscop de mică putere, a raportat pentru prima dată că a văzut organisme în sângele pacienţilor. Cu mare dificultate, el a reuşit în cele din urmă să convingă bacteriologii că a găsit cauza bolii – un animal minuscul. Ronald Ross, un chirurg militar care lucra în

India în 1897, a avut o sarcină la fel de dificilă în a convinge pe oricine că paraziţii sunt transmişi de ţânţari. Acest mod ingenios de a ocoli apărarea sistemului imunitar, fiind injectat de insectă direct în sânge, a fost ridiculizat până când Ross a demonstrat că parazitul se afla în stomacul ţânţarilor hrăniţi cu pacienţi cu malarie. Timp de decenii, vaccinurile eficiente împotriva malariei s-au dovedit a fi evazive, însă oamenii de ştiinţă sunt optimişti că, având în vedere cunoştinţele actuale, vaccinurile testate în prezent ar putea schimba regulile jocului.13

Bacteriile pot fi prietenii noştri, viruşii ne ajută în evoluţie, iar ciupercile ne oferă medicamente valoroase, dar la ce sunt buni paraziţii? Nu prea multe, aţi putea crede. Dar am trăit cu ei de-a lungul evoluţiei noastre, aşa că eliminarea lor poate avea consecinţe necunoscute pentru noi, la fel cum eliminarea prădătorilor din orice mediu poate afecta echilibrul altor specii. La fel ca bacteriile şi viruşii, unii paraziţi pot fi benefici pentru sistemul nostru imunitar. De-a lungul a milioane de ani, mamiferele au evoluat pentru a avea un set-point de mecanisme adaptate eliminării lor. Acum, când mulţi dintre noi trăiesc cu apă curată şi fără paraziţi, punctul nostru de reglare este dezechilibrat, crescând probabilitatea apariţiei diferitelor boli imunitare. O explicaţie pentru creşterea incidenţei bolilor inflamatorii intestinale este lipsa infecţiei cu un vierme rotund care ajută la reglarea intestinului. [14]După cum vom vedea, simptomele afecţiunilor autoimune precum scleroza multiplă, precum şi alergiile, pot fi modulate de viermi. Vom reveni asupra acestui aspect mai târziu. Paraziţii pot avea şi alte influenţe pozitive şi există chiar relatări despre beneficiile paraziţilor pentru fertilitatea umană.[15]Ca şi unii dintre ceilalţi microbi pe care i-am menţionat, unii paraziţi sunt capabili să dezarmeze sistemul imunitar; acest lucru necesită strategii inventive pentru a le face faţă.

Evitarea microbilor răi şi îmbrăţişarea celor

buni

Nu putem evita microbii, ei sunt peste tot în jurul nostru, dar cum îi combatem pe cei periculoşi? În cele din urmă, pe măsură ce lumea veche sa dezvoltat, călătoriile s-au intensificat şi populaţiile au crescut, se crede că împărţirea locuinţelor cu animalele şi practicile agricole au oferit condiţiile ideale pentru răspândirea infecţiilor acute: boli de mulţime precum rujeola, tusea convulsivă, difteria, tifosulscarlatina, rubeola, gripa şi variola. Leziunile de pe faţa lui Ramses al V-lea au arătat că acesta suferea de rujeolă, un virus înrudit cu cel al pestei bovine, care a deviat de la virusul bovinelor şi al câinilor acum aproximativ două mii de ani. Pentru a circula, aceste contagii au nevoie de o populaţie urbană numeroasă, de mărimea celei care a apărut abia acum şase mii de ani în Orientul Mijlociu. Pe măsură ce infecţiile s-au răspândit prin oraşe şi mai departe, odată cu comerţul, ele au devenit mai puţin grave, deoarece s-a dezvoltat rezistenţa genetică. După cum vom discuta mai târziu, oamenii sunt deosebit de diverşi în ceea ce priveşte genele lor de imunitate şi, în timp, mai versiuni care promovează rezistenţa au devenit purtate de supravieţuitori şi de descendenţii lor.

Viaţa modernă oferă condiţii ideale pentru apariţia şi răspândirea infecţiilor acute: expunerea la animale, găini şi animale exotice în pieţe; supraaglomerarea în oraşe de chirpici cu condiţii sanitare precare şi acces limitat la apă curată; uşurinţa de a călători dintr-o parte în alta a globului, sărăcia şi alimentaţia precară. Am primit mai multe avertismente cu privire la necesitatea de a fi pregătiţi pentru agenţi noi, de la SARS, virusul Nipah, Monkey Pox şi Zika la SARS-CoV-2. Ascensiunea umană are şi o parte întunecată; este posibil să fi abuzat de prietenia noastră cu microbii, făcându-ne mai sensibili la peste 1 400 de agenţi patogeni, dintre care 100150 sunt capabili să provoace o epidemie.16 Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), 23%

din decese sunt cauzate direct de boli infecţioase. Pandemia Covid-19 serveşte drept avertisment cu privire la ameninţarea organismelor infecţioase noi în viitor şi ar trebui să evităm cu scrupulozitate contaminarea atunci când o epidemie cunoscută.

Mai degrabă decât să cucerim infecţia, s-ar putea spune că am încurajat-o. Documentele sugerează că, până în secolul al XVIII-lea, poporul Măori din Noua Zeelandă era în formă şi sănătos şi era afectat de puţine boli infecţioase, printre care pneumonia, tetanosul, artrita şi afecţiunile pielii. Urmarea lor de *tapu,* credinţe culturale, a ghidat practicile de igienă, inclusiv păstrarea apei necontaminate. Când exploratorul britanic căpitanul James Cook a debarcat în 1769, nava sa a adus variolă, rujeolă, gripă, febră tifoidă, dizenterie, tuberculoză şi ciumă, împotriva cărora Măori nu aveau imunitate. Un memorial sculptat a fost ridicat la Te Koura în celor care au murit în epidemia de gripă din 1918, cu o rată a mortalităţii de opt ori mai mare decât cea a coloniştilor europeni. Acest tip de scenariu s-a repetat la alte populaţii, inclusiv la cele din America. Dacă împăratul aztec Montezuma s-a răzbunat, a fost forma sifilisului, care, potrivit unei teorii, a fost adus în Europa din Americi de Cristofor Columb şi marinarii săi, care nu au pierdut timpul şi l-au introdus în armata lui Carol al VIII-lea când sau întors în Franţa. Adevărata origine a sifilisului în Europa este dezbătută, dar fiecare ţară europeană are propria sa ipoteză. Într-un joc de învinuire a străinului, a fost cunoscută sub diferite denumiri: boala franceză în Regatul Unit, Italia şi Germania, boala napolitană în Franţa, boala poloneză în Rusia, boala germană în Polonia, boala portugheză în Danemarca, boala spaniolă în Africa şi boala creştină în Turcia.17
Spitalele reprezintă o problemă deosebită pentru răspândirea bolilor. Ignaz Semmelweis, un medic maghiar care lucra la Viena, a fost cunoscut drept „salvatorul mamelor” pentru introducerea tehnicilor aseptice în

obstetrică, reducând dramatic incidenţa febrei puerperale[18'19]. El şi-a dat seama că femeile îngrijite de studenţi la medicină, care veneau direct de la disecţia cadavrelor fără să se spele pe mâini, erau de trei ori mai predispuse să moară de febră decât cele îngrijite de moaşe. La mijlocul secolului al XIX- lea, inovaţia sa novatoare, şi anume spălarea mâinilor, nu a fost apreciată de întreaga frăţie medicală consacrată. Batjocura acestora, împreună cu problemele personale ale lui Semmelweis, au contribuit la declanşarea unei căderi nervoase şi acesta a fost internat într-un azil unde a murit după doar două săptămâni, în mod crud, având în vedere profesia sa, din cauza unei răni cangrenate. Abia după moartea sa a fost acceptată teoria germenilor şi au fost introduse bune practici de igienă în spitale, popularizate de chirurgul britanic Joseph Lister. Eforturile necunoscute ale lui Semmelweis au salvat, fără îndoială, multe vieţi. De altfel, numele său a viu ca principiu filosofic al *reflexului Semmelweis,* tendinţa de a respinge noile cunoştinţe care infirmă convingerile stabilite. Un alt pionier în lupta împotriva germenilor, Dr. John Snow, nu putea fi acuzat de acest reflex atunci când, în anii 1850, a spart pompa care distribuia apă contaminată cu holeră în Broad Street Soho, salvând, de asemenea, multe vieţi[20].

De la Lister încoace, din spitale, de la chirurgi la personalul medical, apreciază necesitatea unei bune tehnici aseptice. Dar bacteriile rezistente la medicamente prosperă în spitalele pline de pacienţi imunodeprimaţi care iau antibiotice. Detectarea prin secvenţierea ADN relevă măsura în care aceste bacterii persistă în spitale, chiar şi după o curăţare profundă[21]. Această problemă este alimentată de scandaloasa utilizare excesivă a antibioticelor la nivel mondial, un subiect căruia vom reveni.22 Spitalele nu sunt singurele spaţii publice care au înlocuit prosoapele de hârtie de unică folosinţă cu uscătoare de mâini cu aer cald sau cu jet, în ciuda cercetărilor care arată că unele dintre acestea sunt atât de neigienice încât ar fi mai bine să

vă ştergeţi mâinile pe haine, ceea ce mulţi dintre noi facem[23].

Atât despre contaminarea din spitale, dar cum rămâne viaţa noastră de zi cu zi? Apa şi săpunul sunt, de obicei, suficiente atunci când ne aventurăm afară, dar în casă spălarea frecventă a mâinilor nu este cu siguranţă necesară. Spălarea excesivă a mâinilor îndepărtează uleiurile antibacteriene naturale; unele săpunuri „antibacteriene” au fost interzise deoarece sunt toxice, iar altele sunt ineficiente. Teama de germeni alimentează un grad de paranoia în care ne imaginăm că peste tot există organisme periculoase care trebuie ucise. Producătorii de dezinfectanti şi şervetele antiseptice sugerează că vom fi paria dacă nu încercăm să eliminăm toti germenii din casele noastre, o sarcină imposibilă. Părintii bine intentionati îi mustră pe copii pentru că îşi bagă degetele în gură şi se joacă pe podea. Şi nu este nimic greşit în a atinge mâncarea, inclusiv carnea, cu mâinile goale dacă aceasta urmează să fie consumată imediat, deoarece germenii au nevoie de timp pentru a se reproduce. Problema apare atunci când lăsăm mâncarea afară ore în şir într-un loc cald. Bineînţeles, viruşii nu se propagă pe alimente, ci doar în celulele gazdă, astfel încâtdacă aveţi gripă sau Covid- 19, purtarea unei măşti faciale este acum general acceptată ca o măsură de precauţie rezonabilă, dar nu este întotdeauna necesară; de exemplu, atunci când faceţi o plimbare la ţară.

Confuz? Speriat? Nu sunteţi singuri. *Germofobia,* teama de invizibilul din jurul nostru, chiar dacă este inofensiv, nu este neobişnuită. După cum vom vedea mai târziu, lipsa unei asocieri sănătoase cu lumea microbiană poate alimenta creşterea bolilor cronice. Deoarece nu există nicio modalitate de a evita microbii în viaţa de zi cu zi, trebuie să avem încredere în sistemul nostru imunitar şi în protecţia oferită de vaccinuri, împreună cu un grad rezonabil de igienă. Atunci când călătorim, mai ales când există o epidemie cunoscută, majoritatea dintre noi ne asigurăm că

suntem protejaţi prin vaccinurile corespunzătoare. Învăţăm cum să abordăm microbii cei mai pernicioşi şi cum să trăim cu ceilalţi, tovarăşii noştri de călătorie de-a lungul vieţii.

Sper că acest scurt tur al microbilor vă va convinge că cea mai bună protecţie împotriva infecţiilor este să fim , să ne folosim cunoştinţele pentru a trăi cu cele inofensive şi a le combate pe cele dăunătoare. În timpul facultăţii de medicină, un cercetător pe nume Peter Piot l-a întrebat pe profesorul său despre un proiect şi i s-a spus că „bolile infecţioase nu au niciun viitor”, deoarece „toate au fost rezolvate”. Aşa cum povesteşte în cartea sa de memorii, *No Time to Lose: A Life în Pursuit of Deadly Viruses,* Piot a descoperit virusul Ebola. Într-adevăr, am aflat care sunt cauzele bolilor infecţioase, dar, în ciuda mentorului lui Piot, varietatea şi ingeniozitatea microbilor este atât de mare încât ne vom confrunta cu multe provocări mortale în viitor. Să vedem dacă sistemul nostru imunitar este la înălţimea sarcinii şi, dacă nu, cum putem folosi cunoştinţele dobândite din cercetare pentru a interveni.

* Nume mai puţin romantice pentru bacterii includ Staphylococcus şi Bacillus.

t Bacteria este plural, iar bacteria este termenul utilizat pentru o singură bacterie, deşi este obişnuit să se facă referire la o bacterie.

J Termenii „microbiom” şi „microbiotă” sunt adesea utilizaţi în mod
interschimbabil, însă[5] primul se referă de fapt la[5] genomurile microbiene, iar al doilea la organismele microbiene.

* Atribuit lui Sir Peter Medawar, pionier al transplantului.

* O boală este endemică dacă este prezentă în mod regulat într-un grup sau într-o populaţie. O epidemie este o boală care izbucneşte într-un anumit grup sau populaţie. Dacă se răspândeşte la o mulţime de oameni de pe mai multe

continente, este vorba despre o pandemie.

Strategie şi resurse

Principiile de bază ale imunităţii
Imunitate

Pentru a avea acces în interiorul nostru, agenţii infecţioşi trebuie mai întâi să penetreze o barieră defensivă formidabilă – pielea noastră. Odată trecut acest obstacol, ei se confruntă cu batalioane de albe cu roluri diverse şi specializate. Aceste celule circulă constant în sânge şi prin vasele limfatice şi glande, amplasate strategic în tot corpul, pregătite să coordoneze reacţiile la intruşi.

În sculptura *A Thousand Years* a lui Damien Hirst, viermii ies dintr-un cap de vacă în putrefacţie plasat într-o vitrină dreptunghiulară de mărimea unui container de transport. Muştele se bucură de o scurtă explorare a spaţiului înainte de a fi electrocutate de o lampă albastră incandescentă. Apariţia organismelor din carnea în descompunere ne aminteşte de ceea ce ni se întâmplă tuturor în cele din urmă. De asemenea, ne ajută să înţelegem poate de ce teoria lui Aristotel privind generarea spontană a vieţii a rămas plauzibilă până în secolul al XIX-lea, când Florence Nightingale scria: „Doctrina bolii specifice este marele refugiu al minţilor slabe, inculte şi instabile, precum cele care conduc acum profesia medicală. Nu există boli specifice; există doar condiţii specifice de boală”.

Să fi contestat ea teoria germenilor, după toată experienţa sa în materie de infecţii şi epidemii? Scepticismul creştea cu siguranţă până atunci, iar Academia de Ştiinţe din Paris a oferit un premiu pentru a rezolva dezbaterea. Acceptând provocarea, Louis Pasteur a efectuat celebra sa demonstraţie folosind flacoane cu gât de lebădă. Atunci când supa a fost fiartă în flacoane, nu a apărut nicio formă

de viaţă, deoarece curbura gâtului a împiedicat pătrunderea oricăror particule transportate de aerul exterior. Dar, la scurt timp după ce gâtul a fost rupt, bacteriile au ajuns în bulionul steril şi viaţa a apărut în mod magic. O demonstraţie mai simplă este aceea de a pune o casetă Petri cu agar nutritiv steril, gelatina făcută din alge marine, deschisă la aer pentru câteva minute. După incubarea peste noapte la temperatura corpului, apare o serie de pete strălucitoare – colonii în tonuri pastelate, fiecare cuprinzând miliarde de organisme. Sau poate doriţi să vă creaţi propria instalaţie de artă contemporană pur şi simplu lăsând nişte carne afară din frigider timp de câteva zile. De ce este o vacă atât de vulnerabilă atunci când este moartă, dar protejată atunci când este vie? Răspunsul vine cu preţul asamblării unei armate incredibil de elaborate de celule, proteine şi substanţe chimice.

Investiţia noastră globală în apărare

Să facem o comparaţie naivă a investiţiilor organismului nostru în apărare cu cele ale guvernului. Apărarea militară nu este ieftină. Potrivit Stockholm International Peace Research Institute, SUA cheltuie peste 900 de miliarde de dolari pentru forţele sale armate. Cu puţin peste 3% din PIB, se poate spune că este o sumă mică în comparaţie cu unele ţări, cum ar fi Arabia Saudită, care cheltuieşte peste 7% din banii cetăţenilor săi pe armament. Cele mai multe naţiuni cheltuiesc bani pe echipamente militare care, sperăm noi, nu vor fi niciodată folosite cu furie, ajungând la 2,4 trilioane de dolari la nivel mondial în 2024. Am putea adăuga cel puţin alte câteva sute de miliarde de dolari pentru securitatea cibernetică.

Acestea sunt cifre mari, dar atunci când calculăm miza noastră în apărarea noastră biologică împotriva infecţiilor, constatăm că suntem obligaţi să investim mult mai mult decât atât. Din punct de vedere biologic, suntem obsedaţi de securitate. O estimare brută poate fi făcută numărând

numărul de gene implicate în orice aspect al apărării imunitare. Putem număra în arsenalul nostru nu numai gene care produc anticorpi, ci şi gene care produc proteine pentru bariere fizice, arme chimice, detectoare de agenţi patogeni, capcane pentru agenţi patogeni, celule ucigaşe, celule fagocitare (care mănâncă), molecule de avertizare timpurie, proteine de semnalizare, enzime distructive, proteine de coagulare a sângelui, molecule mesager, substanţe chimice de orientare, limfatici, vase limfatice şi multe altele. Există chiar dovezi că genele asociate gustului sunt responsabile pentru moleculele implicate în supravegherea imunitară. 1 Împreună, apărarea reprezintă cel puţin 10 % din toate genele noastre şi, cel mai probabil, mult mai mult de atât[2]În prezent, se ştie că sute de gene, multe dintre ele despre care nu se bănuia anterior că ar fi implicate în apărare, influenţează imunitatea noastră.[3]Este imposibil să se stabilească o cifră exactă, deoarece genele îndeplinesc mai multe sarcini. Este ca şi cum am întreba cât din resursele unei ţări, atât umane, cât şi materiale, sunt de fapt implicate într-un război; cele din urmă, toţi, cu excepţia câtorva contestatari conştiincioşi, sunt absorbiţi. În mod similar, multe dintre genele noastre produc proteine multifuncţionale, care îndeplinesc atât misiuni paşnice, cât şi de apărare. Avem doar aproximativ 21 000-25 000 de gene exprimate, insuficiente pentru ca fiecare dintre ele să aibă o singură sarcină specifică. Multe codifică proteine multifuncţionale, ca nişte cărămizi Lego versatile, care îndeplinesc funcţii de menaj, cum ar curăţarea proteinelor nefolosite, în plus faţă de a se ocupa de apărare, după cum şi când este necesar.

Apărarea este înscrisă pe larg în ADN-ul nostru. Deoarece sunt implicate atât de multe gene, pierderea funcţiei oricăreia dintre acestea din cauza unei mutaţii poate duce la o deficienţă imunitară, dintre care au fost identificate peste 400 de tipuri diferite*, dar, din cauza redundanţei încorporate, multe sunt uşoare sau nedetectabile în condiţii

normale. Cu toate acestea, unele dintre cele mai grave imunodeficienţe necesită schimbări drastice ale stilului de viaţă, fie trăind într-o bulă sterilă, fie, mai simplu, fiind extrem de precaut pentru a nu fi infectat. Incapabili să accepte vaccinurile vii, la suprafaţă aceşti pacienţi pot părea perfect sănătoşi, dar starea lor invizibilă îi poate face să se simtă vulnerabili şi paranoici cu privire la infectare.

Tindem să subestimăm resursele pe care le investim în apărarea noastră, deoarece sistemul nostru imunitar este descentralizat: nu există un organ imunitar principal, în afară de splină, de care oricum ne putem descurca fără. Apărarea este răspândită în întregul organism precum forţele de gherilă: distribuită, flexibilă şi mobilă. Ca răspuns la numeroasele ameninţări capricioase de-a lungul evoluţiei, nostru imunitar a dobândit inovaţii şi modificări, ajustări şi adaptări fragmentate. Nu este Brasilia; seamănă mai mult cu metropola Londra, cu străzile sale înguste şi întortocheate şi cu cartierele sale întinse – haotic, dar funcţional, în majoritatea timpului. Aţi putea crede că acest lucru ar face dificilă studierea sa, dar, din fericire, cel puţin o parte din ea poate fi accesată cu uşurinţă prin prelevarea unei mici mostre de sânge. Fiecare picătură de sânge conţine zeci de mii de globule albe de diferite tipuri, în permanenţă în modul defensiv, atacând orice invadator neplăcut, gata de acţiune la un moment .

În scurt timp, vom analiza varietăţile acestor albe, dar mai întâi ar trebui să ne gândim la cel mai simplu şi mai valoros bun de protecţie, noastră.

Piele: exteriorul nostru moale, dar rezistent

Dacă am omorî totul din vitrina lui Hirst prin căldură înainte de a o sigila, carnea ar rămâne comestibilă aproape pentru totdeauna. Acesta este principiul conservării. În aceeaşi ordine de idei, dacă am putea preveni pătrunderea microbilor în ţesuturile noastre, am fi în siguranţă, nu-i aşa?

La fel ca zidurile unui castel, cea mai veche formă de apărare, pielea noastră este o barieră fizică păzită de santinele celulare şi moleculare. Este cel mai mare organ al nostru, reprezentând 16 % din greutatea corpului şi acoperind o suprafaţă de aproximativ 2 metri pătraţi. Pielea este impenetrabilă pentru invadatori, cu excepţia cazului în care este deteriorată de răni, arsuri, muşcături sau de paraziţi inteligenţi specializaţi în săpături.

Stratul exterior, epiderma, este alcătuit din celule dure, ale căror straturi superioare sunt moarte şi se elimină continuu. Este un mit comun faptul că praful de casă este făcut din piele moartă. De fapt, majoritatea straturilor exterioare ale pielii noastre se desprind la duş, lipsind acarienii de praful de casă de masa lor. Noile celule ale pielii se formează mult sub epidermă şi au nevoie de o lună pentru a-şi atinge destinaţia la suprafaţă. Chiar sub epidermă se află un strat gros, dermul, care conţine nervii şi vasele de sânge, glandele sudoripare şi foliculii de păr. Colagenul din derm conferă pielii rezistenţă şi flexibilitate, dar, dacă este extins prea mult, ca în timpul sarcinii, acest strat se poate rupe, vergeturi. Sub dermă se află un strat de grăsime pentru izolare, precum şi pentru producerea hormonilor şi a vitaminei D atunci când pielea este expusă la lumina soarelui. Grăsimea are şi alte consecinţe nesperate asupra imunităţii, aşa cum vom vedea în capitolul 20.

După cum au descoperit societăţile de-a lungul istoriei, chiar şi cele mai inexpugnabile castele au puncte slabe la punctele lor de acces. Stratul epitelial al pielii continuă fără întrerupere în cavităţile bucale, pulmonare, intestinale şi urogenitale, care formează tuneluri uriaşe, rămânând în afara corpului, topologic vorbind, deci expuse la tot felul de germeni din murdărie, alimente şi aer. Suprafeţele acestor pasaje interne sunt cunoscute sub numele de mucoase, deoarece sunt căptuşite cu molecule lungi şi încâlcite care se pentru a forma un strat vâscos de mucus care reţine

microbii. Acestea sunt scăldate în fluide care conţin agenţi antimicrobieni precum lizozima, o enzimă prezentă în salivă, precum şi în lacrimi. O altă potenţială slăbiciune defensivă este zona în care bariera este străpunsă de cele 5 milioane de foliculi de păr. Acestea sunt protejate o substanţă uleioasă, acidă, numită sebum, care serveşte drept sigiliu şi, în mod remarcabil, este ospitalieră pentru bacteriile comensale (prietenoase), dar împiedică tulpinile patogene, cum ar fi *Staphylococcus,* să se instaleze.

Suprafeţele mucoase umede ale plămânilor, intestinelor şi organelor de reproducere sunt o ţintă uşoară pentru viruşi şi bacterii. Viruşii cu transmitere sexuală, cum ar fi virusul papiloma uman (HPV), sunt specializaţi în eludarea imunităţii în „zona crepusculară” a mucoasei pielii, unde straturile exterioare dure ale pielii fac loc interiorului umed. Acestea pătrund prin răni mici, microtraume, ataşându-se de proteinele pe suprafaţa celulelor.

Pielea noastră este ciudat de moale în comparaţie cu cea a altor vertebrate mai hirsute. Pielea păroasă este cu siguranţă avantajoasă în ceea ce priveşte izolarea de frig, protecţia abraziunilor şi a soarelui arzător, motiv pentru care majoritatea creaturilor fără păr trăiesc fie sub pământ, fie în apă. Oamenii au glande care pot produce până la 12 litri de transpiraţie apoasă în fiecare zi, care se evaporă uşor pentru a ne răcori. Atunci când rudele noastre îndepărtate s-au mutat din păduri în , am făcut multe drumeţii în soarele fierbinte pentru a căuta apă, plante comestibile şi carnea necesară pentru creierul nostru mare, consumator de energie. Datorită capacităţii noastre de a transpira abundent într-o zi călduroasă, noi, sau cel puţin unii dintre noi, puteam întrece un cal la maraton *. Dar am rezolvat problema supraîncălzirii cu riscul de a ne face pielea sensibilă mai vulnerabilă la infecţii. Fiecare glandă sudoripară este o oază colonizată de 100 000 de bacterii, tolerată în linişte, cu excepţia adolescenţei, când o avalanşă de hormoni stimulează producţia de sebum, hrană pentru

Propionibacterium acnes, care provoacă puncte negre inestetice; castelul nostru sancţionează nişte rulote itinerante în afara zidurilor sale, care se hrănesc cu resturi. Avantajele de a ne menţine răcoroşi prin faptul că suntem relativ lipsiţi de

păr trebuie puse în balanţă cu susceptibilitatea noastră la răni şi infecţii, deoarece pielea noastră este uşor de îndepărtat prin arsuri sau răni.

Cât de importantă este pielea intactă pentru prevenirea bolilor este ilustrată de cazul unui băieţel, Hassan, care în 2017 a avut o afecţiune deosebit de dureroasă.5 Afecţiunea sa, *epidermoliză buloasă joncţională,* este rezultatul unui defect la una dintre genele sale care codifică o proteină care leagă pielea de substratul său. Defecte în cel puţin optsprezece gene diferite pot da naştere acestei probleme, care afectează 1 din 20 000 de copii, în care vezicule dureroase acoperă pielea şi membranele mucoase interne. Pielea lui Hassan era aproape complet distrusă şi suferea de infecţii bacteriene extinse. Din fericire, tatăl său a luat legătura cu un grup din Italia care lucra la noi terapii şi care a folosit pielea lui Hassan pentru a cultiva celule stem, care au fost modificate cu un virus conţinând o copie intactă a genei defecte. Puţin câte puţin, lui Hassan i s-au aplicat pete de piele de mărimea A4 până când băşicile sale au fost înlocuite cu piele netedă normală care exprima genele funcţionale, astfel încât acesta să poată trăi o viaţă normală.

Departe de a fi un strat pasiv, inert, pielea este plină de celule importante ale sistemului imunitar, a căror sarcină este să se ocupe de orice organism infecţios care reuşeşte să treacă de barieră. Unele celule imunitare rezidente în piele acţionează ca nişte santinele, prelevând orice antigen extern* şi semnalând orice microb invadator celui mai apropiat nod limfatic. Epiderma este generos dotată cu aceste celule distinctive, descoperite în 1868 de un student la medicină în vârstă de douăzeci şi unu de ani pe nume

Paul Langerhans[1] Celulele Langerhans eponime aparţin unui grup de celule cunoscute sub numele de dendritice, din grecescul dendron care înseamnă copac, deoarece au un aspect distinctiv în formă de stea şi tentacule lungi care sondează ţesuturile. Cunoscute şi sub denumirea de *celule prezentatoare de antigen,* ele prezintă bucăţi de antigen altor celule imunitare, pentru a stimula un răspuns specific intrusului, după cum vom vedea mai târziu. Celulele dendritice sunt prezente sub straturile superficiale de barieră ale tuturor ţesuturilor din organism, nu numai ale pielii.*

Cavaleri albi

Atunci când pielea noastră delicată este rănită, chiar şi cu cea mai mică zgârietură, batalioanele de globule albe sunt alertate să se grăbească să se ocupe de daune. Orice organism care trebuie oprit înainte de a avea şansa de a creşte şi de a se diviza necontrolat. Sângele este ca un serviciu de urgenţă, conducând celulele de apărare la ţesutul afectat. roşii, care transportă oxigenul vital, sunt mai numeroase decât celulele albe cu 600 la 1, astfel încât este uşor de înţeles de ce a durat mult timp până să ne dăm seama de importanţa minorităţii incolore. Privind la microscop, ai putea fi iertat să crezi că cele câteva celule translucide din marea de roşu nu au nicio importanţă, însă celulele roşii îşi îndeplinesc sarcinile în mod uniform, în timp ce există o mare varietate de celule albe cu diferite funcţii specializate. În ciuda faptului că sunt mult depăşite numeric de călătorii lor mai coloraţi, există totuşi mii de celule albe în fiecare picătură de sânge şi, atunci când apare o rană sau o infecţie, acestea vin în ajutor în mai puţin de un minut; timpul mediu necesar unei celule pentru a circula complet o dată în jurul corpului.

Unele dintre cele mai mari celule albe, numite fagocite, mănâncă literalmente orice organism invadator care trece prin sistemul de apărare. Cele mai mari dintre acestea,

macrofagele (mari mâncătoare), devorează şi distrug orice microbi şi resturi. Acestea sunt recrutate în principal din sânge în ţesuturi, inclusiv în piele, unde sunt poziţionate la intervale regulate. Macrofagele au fost descoperite de un savant rus excentric care lucra în Messina, pe insula Sicilia, în

1882. Uitându-se în microscopul său primitiv, Elie Metchnikoff a introdus spini minusculi de mandarin în larve de stea de mare şi a fost uimit să vadă o armată de celule furioase la vârful spinilor, încercând să respingă intruziunea. El şi-a dat seama că această forţă curativă tăcută este
întotdeauna[5] pregătită, înghiţind neobosită[5] corpuri străine, înghiţindu-le întregi, limitându-le într-o bulă infernală numită fagolizozom, unde sunt stropite cu acid şi digerate cu enzime. Acest lucru părea atât de bizar încât a fost întâmpinat cu ironie de criticii lui Metchnikoff Specialistul de frunte Louis Pasteur, deşi nu a fost convins la început, a fost în cele din urmă convertit şi chiar l-a invitat pe irascibilul Metchnikoff să lucreze în laboratorul său din Paris.6,7

Nu este necesar un microscop pentru a vedea macrofagele la lucru, aşa cum apar în filmele de pe YouTube. Cu ajutorul tehnicii time-lapse, acestea pot fi urmărite, precum Pac-Men demenţi, în timp ce şi ingerează mai multe bacterii în acelaşi timp. Macrofagele au şi alte roluri importante, inclusiv repararea ţesuturilor şi curăţarea resturilor după terminarea infecţiei. Menajere zeloase, ele se ocupă de microbii intruşi şi elimină mizeria. Cu ajutorul tehnicilor moderne, este posibilă vizualizarea acestor celule la lucru pe o porţiune plană de piele de şoarece, printr-o tehnică numită microscopie multi-fotonică intravitală. Murmurele de celule, care strălucesc straniu, se mişcă ca nişte fantome demenţiale din desenele animate ale unui joc video. Trucul constă în etichetarea tipului de celulă ales prin marcarea

acestuia cu o genă de meduză care produce proteina fluorescentă verde. În acest fel, celulele imunitare pot fi reprezentate dispuse în piele, pregătite să facă faţă oricărei incursiuni; înţepaţi pielea cu un ac şi ele intră în rană. Macrofagele patrulează în toate ţesuturile noastre, unde nu numai că înghit microbii, dar realizează şi fapte remarcabile de vindecare şi reparare. În creier, de exemplu, macrofagele numite celule microgliale repară şi protejează neuronii şi sunt implicate în eliminarea conexiunilor dintre aceştia. Macrofagele patrulează interiorul vaselor de sânge şi sunt implicate în repararea şi întreţinerea acestora, dar, dimpotrivă, pot face parte din problemă blocajul este substanţial. În mod ciudat, acestea sunt, de asemenea, implicate în declanşarea bătăilor neregulate ale inimii, cunoscute sub numele de fibrilaţie atrială[8].

Fără macrofage, artiştii tatuatori ar fi dat faliment. Acele lor străpung stratul exterior, epidermic, al pielii şi transportă cerneala în dermul inferior. Cerneala nedigerabilă este tratată ca un invadator străin şi este aspirată de macrofagele din derm. Macrofagele dispeptice mor şi rămân în piele dacă şi până când tatuajul este îndepărtat cu laser. Grefaţi pielea unui şoarece tatuat pe fratele său nepătat, iar pigmentul este preluat de macrofagele acestuia, transferând imaginea exactă ca un Xerox biologic, pe măsură ce particulele eliberate de macrofagele dermice moarte sunt consumate din nou.9 Patologii care investighează cadavrele pot observa urme de celule imune negre provenind din pielea puternic tatuată. Celule negre similare au format urme în plămânii minerilor, mărturie a încercărilor sistemului imunitar de a face curăţenie după atacul zilnic al carbonului.
Întrucât macrofagele lui Metchnikoff reuşesc să mănânce doar o jumătate de duzină de bacterii la un loc, sunt necesare mai multe resurse pentru a distruge orice intruziune majoră. Alte celule capabile să-şi şi să-şi mănânce prada sunt neutrofilele – câinii de atac ai

sistemului imunitar. Neutrul se referă doar la aspectul lor atunci când sunt colorate, pentru că, dimpotrivă, aceste celule abundente sunt de scurtă durată şi letale. Ele se îngrămădesc imediat în locul infectat, se pun pe treabă înghiţind microbii şi mor în câteva minute după ce au depus un atac curajos. Sacrificiul lor eroic produce puroi, conţinutul mult detestat al coşurilor şi furunculelor. Ca şi în cazul macrofagelor, orice organism înghiţit de neutrofile este eliminat în câteva minute. Odată intraţi în neutrofile, microbii sunt atacaţi de peroxidul de hidrogen – puternicul înălbitor preferat de saloanele de coafură – iar enzimele digestive finalizează distrugerea lor. În sângele fiecăruia dintre noi circulă în prezent aproximativ 5 miliarde de neutroffle, dintre care jumătate se află în jurul gurii şi gâtului pentru a se ocupa de orice contaminare ingerată. Şi neutrofilele mai au o armă la dispoziţie; o plasă de peşte precum cea folosită de un *retiarius* roman care îşi prindea adversarul înainte de a-şi folosi tridentul. Aceste *capcane extracelulare pentru neutrofle,* denumite în mod corespunzător NETS, sunt alcătuite din fire lungi şi lipicioase de ADN cuplate cu enzime digestive şi substanţe chimice pentru a elimina orice germeni prinşi. Persoanele nefericite care au un număr scăzut de neutrofile sunt, pe bună dreptate, mai sensibile la infecţii.

Dar cum rămâne cu viruşii, care se ascund în celule, invizibili pentru fagocite? Un alt set de ucigaşi nemiloşi este însărcinat cu exterminarea celulelor infectate înainte ca virusul să le poată transforma într-o fabrică. Printre acestea se numără aşa-numitele celule *ucigaşe naturale* – prescurtate în general NK –, asasini itineranţi capabili să detecteze semnele revelatoare ale unei infecţii interne prin detectarea modificărilor moleculelor de pe suprafaţa celulei. Rolul lor este de a identifica şi elimina aceste celule infectate. Dar crima nu este luată uşor, iar celulele ucigaşe naturale trebuie să fie precise în a decide care celulă ţintă stresată, infectată sau canceroasă este o ţintă şi care

trebuie lăsată în pace dacă totul este în regulă. Celulele T ucigaşe fac o treabă similară prin detectarea fragmentelor de virus afişate pe suprafaţa celulei ca un fel de flacără de suferinţă; vom analiza celulele T într-un capitol separat.
Pe lângă aceste celule extrem de distructive, există o varietate uluitoare de alte tipuri de celule albe, fiecare jucând un rol diferit în apărare prin orchestrarea răspunsurilor la infecţii. Principalele includ eozinofilele, bazofilele şi mastocitele, specialişti în inflamaţie – un apel la arme pe care îl vom aborda în capitolul 5. Altele, celulele B, sunt responsabile de producerea anticorpilor. Iar trombocitele, mici fragmente de celule, sunt vitale pentru coagularea sângelui. Dar nu toate celulele T sunt implicate în ucidere; alte tipuri joacă o varietate de roluri, cum ar fi stimularea celulelor B pentru a produce anticorpi şi reglarea răspunsurilor imunitare. Fiecare membru al armatei noastre în miniatură are un număr mic de roluri specifice.

Rata de uzură a celulelor din sânge este extrem de ridicată. În fiecare zi avem nevoie de 200 de miliarde de noi celule roşii, 10 miliarde de celule albe şi 400 de miliarde de trombocite, consumând astfel o mare parte din resursele organismului. De unde provin toate aceste celule? În oasele noastre avem aproximativ 2,6 kg de măduvă, aproximativ greutatea a doi saci şi jumătate de făină. Acesta este depozitul nostru de arme. Pentru o lungă perioadă de timp, rolul măduvei osoase în producerea celulelor din sânge a fost obscur: Medhi Tavassoli a scris: „Timp de secole, poeţii, vindecătorii şi filosofii au văzut şi descris legătura strânsă dintre sânge şi viaţă. Nu şi măduva. Rolul său de pat germinativ al sângelui stătea ascuns, ca o sămânţă în pământ.”10 Celulele stem multipotente*din măduvă sunt sursa tuturor celulelor de muncă, atât roşii, cât şi albe, din sânge. Ele se află în fruntea unei dinastii, a unei ierarhii, fondând generaţii după generaţii de familii de celule diferite. Problema furnizării numărului corect de celule

pentru fiecare rol defensiv este rezolvată printr-un sistem ierarhic ingenios, fiecare ramură principală având sarcina de a furniza numărul corect de tipuri diferite de celule, fiecare dintre acestea continuând apoi să furnizeze ramurile inferioare.

Prima ramură din arborele genealogic al celulelor albe se împarte pentru a forma două linii principale: limfoidă şi mieloidă. Linia limfoidă alimentează alte ramuri, inclusiv limfocitele B (aka celulele B), care vor produce anticorpi, şi limfocitele T (aka celulele T), care ucid celulele infectate şi menţin memoria imunitară, printre alte funcţii esenţiale. O a treia ramură a liniei limfoide include celulele ucigaşe naturale şi celulele limfoide *înnăscute,* acestea din urmă nefiind menţionate mai sus. Acestea tind să fie localizate în organe şi ţesuturi mai degrabă decât în circulaţie, unde sunt importante în stadiile incipiente ale unei infecţii. Acestea sunt declanşate de prima respiraţie la naştere pentru a activa sistemul imunitar care protejează plămânii[11]. Linia mieloidă dă naştere mai multor alte tipuri de celule imunitare, inclusiv celulelor dendritice şi monocitelor – celule mari din sânge care se transformă în macrofage atunci când intră în ţesuturi.

Poate vă întrebaţi cum este posibil să identificaţi toate aceste tipuri diferite de celule albe din sânge. Anterior, principalele celule erau recunoscute după aspectul lor la microscop şi după modul în care se colorau cu coloranţi. În prezent, cercetătorii pot identifica fiecare tip celulă şi neamul din care provine, prin analizarea proteinelor pe care le poartă pe suprafaţa sa. Fiecare dintre aceste proteine are un număr unic, de la CD1 până la CD371 aproximativ (CD înseamnă „cluster of differentiation” şi nu are nimic de-a face cu compact discurile). De exemplu, toate celulele T ucigaşe poartă pe suprafaţa lor molecula CD8, iar aşa-numitele celule T „ajutătoare” poartă CD4.

Noi grupuri de celule cu seturi unice de proteine de

suprafaţă sunt descoperite în mod continuu, însă fiecare dintre noi are un set standard al tuturor celulelor albe diferite. Mark Davis, un imunolog de la Stanford, a încercat să monitorizeze cât multe tipuri diferite de limfocite. El a considerat că gemenii ar trebui să aibă seturi identice de celule imunitare, deoarece au gene identice, la fel cum, dacă două computere execută acelaşi algoritm, ar trebui să ajungă la acelaşi rezultat. El a recrutat 210 seturi de gemeni cu vârste cuprinse între 8 şi 82 de ani, a prelevat probe de sânge şi a analizat diferitele proteine CD de pe celulele lor imunitare. În mod remarcabil, el a descoperit puţine asemănări între celulele imunitare ale gemenilor, identificate prin combinaţiile celor 317 proteine de suprafaţă. Pentru a explica acest lucru, el a argumentat că din viaţă, cum ar fi o gripă, au un efect dramatic asupra formării repertoriului nostru de celule imunitare. Pe măsură ce trecem prin viaţă, sistemele noastre imunitare sunt modelate în moduri complexe şi individuale. Fiecare dintre noi are o armată unică de celule modelate nu numai de genele noastre, ci şi, în mare , de experienţele noastre de viaţă, de infecţii şi vaccinări.12 Celulele noastre imunitare sunt produse în mod regulat de măduva osoasă, dar, odată intrate în circulaţie, ele sunt modelate într-un caleidoscop de unităţi diferite, unice pentru fiecare dintre noi. Mai târziu vom analiza ce influenţe afectează aceste procese, nu numai infecţiile şi vaccinările, ci şi factori mai subtili, precum alăptarea, alimentaţia, exerciţiile fizice şi stresul, care ne pot modela apărarea unică.

Controlul controlorilor

Trebuie să existe un mecanism de feedback care să controleze numărul de globule albe din sânge, altfel sângele nostru ar fi prea gros pentru ca inima să poată pompa. O creştere anormală a numărului de celule albe apare uneori în timpul unei infecţii sau în cazul leucemiei – un cancer al celulelor albe din sânge. Leucemia acută, care creşte cel

mai rapid, provine din celule imature aflate la dezvoltării. În schimb, formele cronice, cu o creştere mai lentă, provin din celule indolente, mai în vârstă şi mai bine . Cel mai frecvent tip de leucemie infantilă este leucemia limfoblastică acută, care rezultă din creşterea necontrolată a unei clone de celule B imature. Primele simptome sunt oboseala copilului şi febra şi infecţiile inexplicabile. Un test de sânge de rutină arată, în general, mult mai multe globule albe decât în mod normal, iar unele mai mari decât de obicei. În anii 1950, 1 din 2 000 de copii murea din cauza leucemiei limfoblastice acute. Astăzi, 90% dintre copiii afectaţi sunt vindecaţi, dar, din păcate, unele tratamente sunt toxice şi au efecte secundare neplăcute.

Mel Greaves, un om de ştiinţă care vorbeşte liniştit la Institutul de Cercetare a Cancerului din Londra, şi-a petrecut cariera studiind leucemia limfoblastică acută (LLA). Merită să explicăm cercetările sale, deoarece acestea fac legătura între cancer, imunitate şi microbiom, care apar în alte părţi ale . Greaves a descoperit că o parte din ADN-ul unui număr mic de copii este modificată printr-o mutaţie întâmplătoare, care creşte riscul ca celulele B imature să crească excesiv şi să dezvolte boala. 13 Unele dintre aceste mutaţii rezultă dintr-o translocaţie, o ruptură cromozomială, în care o genă care stimulează creşterea celulelor este fuzionată din greşeală cu o genă care o activează. Greaves a observat că, în cazul gemenilor identici, de multe ori doar unul a dezvoltat leucemie, deşi amândoi aveau aceeaşi mutaţie rară, care a apărut la unul dintre gemeni în uter, dar a fost apoi împărtăşită cu celălalt, deoarece au o circulaţie sanguină comună şi o singură placentă. De ce doar unul dintre gemeni ar putea dezvolta cancerul, deşi au gene identice? Şi mai ciudat este faptul că doar 1% dintre copiii născuţi cu acest tip de mutaţie ajung să dezvolte boala. Răspunsul pare să fie că celulele cu mutaţia sunt inofensive până când are loc o a doua etapă, iar Greaves a sugerat că această a doua etapă declanşatoare este infecţia

din copilărie. O idee plauzibilă, dar mai există o întorsătură. Dacă sistemul imunitar al copilului este stimulat în anumite moduri, cum ar fi alăptarea şi expunerea la alţi copii, atunci există mai puţine şanse de apariţie a leucemiei. El a propus că expunerea la microbi benigni foarte devreme în viaţă este protectoare. Fără această expunere, sistemul imunitar reacţionează exagerat la infecţii, declanşând inflamaţii cronice, crescând şansele de a dezvolta leucemie pe măsură ce celulele se divid. Pentru a obţine dovezi suplimentare ale acestui efect, echipa lui Greaves a comparat incidenţa acestei leucemii la copiii din pruncie, în primele luni de , unde ar fi fost expuşi la infecţii prin contact social, cu cea a copiilor crescuţi acasă. Incidenţa a fost mai scăzută în grupul de îngrijire de zi. În concordanţă cu acest lucru, leucemia este mai frecventă la copiii născuţi pentru prima dată decât la fraţii lor. Aceste observaţii sunt interesante, dar până în prezent nu au fost dovedite. Alţii au propus, cu puţin sprijin empiric, că creşterea leucemiei în viaţa modernă se datorează expunerii la orice, de la radiaţii ionizante, cabluri electrice, unde electromagnetice sau substanţe chimice produse de om. Aşa cum a descoperit Davis, şi vom vedea mai târziu în carte, expunerea la infecţii contribuie la crearea unui sistem imunitar unic pentru fiecare dintre noi. Şi, în mod contraintuitiv, expunerea timpurie la unii germeni ne poate proteja şi de mai multe afecţiuni autoimune cronice şi alergii. Ipoteza este că, pentru ca imunitatea noastră să funcţioneze corect, ea beneficiază de condiţionare, care poate apărea devreme în viaţă. În mod interesant, idei similare au fost susţinute de persoane de la Great Ormond Street Hospital for Sick Children în 1922: Mai recent, Greaves şi echipa sa au identificat microbiomul intestinal ca fiind principala expunere timpurie care pregăteşte sistemul imunitar şi protejează LAL, ceea ce explică factorii sociali de risc, care sunt măsuri de substituţie pentru dobândirea microbiomului foarte devreme în viaţă.[13]Aceasta sugerează, de asemenea, că forma comună de LAL infantilă poate fi prevenită prin

introducerea unei forme de probiotice. Mai multe despre microbiom mai târziu.

Limfa: sistemul nostru de canale

După ce sunt eliberate din măduva osoasă, noile celule roşii şi albe din sânge accesează capilarele în câteva minute şi sunt dispersate rapid în întregul organism. Cum este posibil să se gestioneze şi să se coordoneze funcţiile milioanelor de celule diferite, în lipsa unui organ unic care să servească drept cartier general? Un răspuns eficient la o infecţie necesită cooperarea între diferite tipuri de celule, ceea ce pare imposibil în vârtejul de sânge circulant. Aici intervine sistemul limfatic – reţeaua subterană de peşteri şi pasaje în care sunt coordonate activităţile comune ale celulelor albe. Sângele nostru roşu intens este romanţat în literatură, în timp ce limfa limpede nu se distinge prin comparaţie, dar nu este mai puţin importantă pentru imunitate.

„Glandele” limfatice sunt noduri de mărimea unui bob de rinichi, distribuite în tot corpul şi conectate printr-o reţea complexă de canale. Celulele B şi T se deplasează prin organism, trecând prin ganglionii limfatici, unde caută urme de infecţie, apoi pleacă prin limfă pentru a se întoarce în sânge. În timpul unei infecţii, celulele B care încep să producă anticorpi împotriva organismului infecţios formează o structură densă numită centru germinativ, o fabrică de limfocite, care poate fi văzută de noi ca o „glandă umflată”. Aici, celulele B şi T care au întâlnit acelaşi agent patogen interacţionează şi sunt îndemnate să se dividă şi să se ajute reciproc să treacă la atac.

Avem peste 500 de ganglioni limfatici, plasaţi strategic tot corpul. Cei mai mulţi dintre ei sunt chemaţi în acţiune doar atunci când există o infecţie în localitate. De exemplu, o infecţie la nivelul gâtului poate duce la umflarea şi sensibilizarea ganglionilor de la nivelul gâtului, în timp ce o infecţie la nivelul sânilor poate afecta ganglionii de la axilă. Amigdalele şi adenoidele sunt, de asemenea, limfatici. Când

eram copil, era aproape un ritual de trecere să mi se extirpe chirurgical aceşti ganglioni, pentru a trata amigdalita dureroasă şi durerile de urechi persistente, o insultă făcută doar puţin mai plăcută de promisiunile de . Se credea că aceste organe erau inutile, o greşeală a generozităţii biologice, dar înţelepciunea îndepărtării lor este acum pusă sub semnul întrebării. Un studiu internaţional recent a examinat 30 de ani de fişe medicale pentru fiecare dintre cei 1 189 061 de copii născuţi între 1979 şi 1999. Amigdalectomia aproape triplează riscul de boli respiratorii, inclusiv astm, şi reduce răspunsul la vaccinurile orale, cum ar fi împotriva poliomielitei14.

La fel ca amigdalele şi adenoidele, apendicele era considerat, de asemenea, o rămăşiţă inutilă a evoluţiei. Chiar şi Charles Darwin a spus acest lucru.

5 5 55 V

Nu face parte din sistemul limfatic, dar acum bănuim că are o funcţie imunitară importantă, protejând împotriva infecţiilor intestinale prin promovarea creşterii bacteriilor sănătoase. Sper că nu este critică, deoarece a mea, ca şi amigdalele, a fost îndepărtată. Orice infecţie care are loc direct în sânge poate fi de splină, cel mai mare organ limfoid şi, din câte ştiu eu, încă mai am una, deşi un număr mic de copii se nasc fără, din cauza unei mutaţii genetice. Aceşti copii sunt mai sensibili la anumite infecţii, dar, dacă afecţiunea lor este recunoscută la timppot fi protejaţi prin imunizare. În cazul în care splina se rupe în urma unui accident şi trebuie îndepărtată, din fericire ficatul se ocupă de producerea globulelor roşii, iar limfatici se ocupă de infecţii. Faptul că putem trăi fără splină este o dovadă a unui principiu important al apărării: dublarea funcţiilor critice.

Înainte se credea că odihna la pat era importantă pentru recuperarea după o intervenţie chirurgicală, dar acum se recomandă să se facă mişcare cât mai curând posibil, altfel ţesuturile se umflă şi muşchii îşi pierd puterea. În mod

critic, mişcarea este esenţială pentru a se asigura că limfa curge, acţionată de pârghia musculară. Spre deosebire de inimă, care poate împinge sângele la o viteză frenetică de 4 litri pe minut, limfa nu are o pompă dedicată. Rata de curgere a limfei este mai degrabă de 4 litri pe zi – un ritm liniştit, de barjă de canal.

Cei mai mari ganglioni limfatici din organism sunt asociaţi cu intestinele noastre. Deşi găzduiesc o bună parte din celulele noastre imunitare, în mod tradiţional ştiam mai puţine despre ele decât ştiam despre sistemul imunitar din sânge, deoarece erau mai puţin accesibile pentru cercetare. Acum ştim că intestinele noastre sunt cruciale pentru imunitatea noastră, deoarece găzduiesc trilioanele de pasageri microbieni, microbiota noastră. Un intestin sănătos reuşeşte cumva

şiretlicul dificil de a ţine la distanţă germenii periculoşi, încurajând în acelaşi timp creşterea organismelor prietenoase care ajută la condiţionarea răspunsului nostru la sănătate şi boală. De fapt, intestinul are un tip special de imunitate şi reacţionează la orice germeni rătăciţi care se într-un mod eficient, dar evitând o inflamaţie prea mare.

Imunitate înnăscută versus imunitate adaptivă

Este greu de apreciat cât de inteligentă este imunitatea până când nu o studiem în profunzime. Sistemul nostru imunitar recunoaşte şi se apără împotriva oricăruia dintre trilioanele de microbi pe care îi întâlnim, chiar şi împotriva celor pe care nu i-am mai văzut până acum. După cum vom vedea capitolele următoare, celule specializate circulă prin sânge şi limfă, pregătite să se ocupe de orice microb care penetrează pielea şi barierele mucoase. În ultimele decenii, am început să înţelegem aspecte ale apărării imunitare, de la moleculele implicate până la întregul individ. În trecut, accentul a fost pus în principal pe *sistemul imunitar adaptiv,* care învaţă cum să reacţioneze la noi ameninţări

potenţiale prin producerea de anticorpi în urma unei infecţii sau a unei vaccinări. Imunitatea adaptivă are nevoie de timp pentru a se dezvolta în primul caz în care suntem expuşi la un antigen nou, dar răspunsul este mai rapid la expunerile ulterioare. Cu alte cuvinte, imunitatea adaptivă are o „memorie” a confruntărilor anterioare. Imunitatea *înnăscută,* în schimb, se referă la apărarea noastră imediată, înnăscută. Timp de mulţi ani, sistemul imunitar înnăscut a fost considerat de la sine înţeles, însă importanţa sa a fost reexaminată în ultimele decenii. Sistemul înnăscut reacţionează rapid la infecţii şi opreşte majoritatea incursiunilor minore, dar apoi dă startul sistemului adaptiv atunci când războiul total este inevitabil. Următoarele capitole se concentrează pe sistemul înnăscut.

*
https://www.cdc.gov/genomics/disease/primarv_immunodeficiencv.htm

* La capătul străzii mele din Cambridge se află un han numit Rose. În secolul al XVlll-lea, era nevoie de două zile pentru a ajunge de la Bell lnn din Londra la Rose, deoarece trebuiau să se oprească la fiecare 10-15 mile pentru a schimba caii. Întâmplător, acesta este motivul pentru care diligentele au fost echipate cu etaje şi pentru care hanurile trăsuri sunt situate la o distanţă convenabilă de 12 mile.

* la Covid-19, termenul „antigen” a intrat în uzul general. Un antigen este orice lucru, proteină, toxină sau altă substanţă chimică, care induce un răspuns imun, în special producerea de anticorpi. O bucată de virus de care se leagă un anticorp este un antigen, de exemplu.

f Insuletele Langerhans, care produc insulină în pancreas, de asemenea numele.

* Stratul de barieră este epiderma în piele şi epiteliul în organele interne.

* Celule stem hematopoietice pentru a conferi titlul complet.

3

Infanteria

Completare

Orice microb străin este imediat identificat şi marcat de un set mare de proteine numit complement. Alte armate vaste de molecule mici se adună pentru a se alătura primei linii de atac.

Sângele nostru este inundat de un mic circ de proteine contorsioniste şi acrobate care formează o linie constantă de apărare împotriva infecţiilor. împreună, aceste proteine sunt denumite complement. În mod normal, nu suntem conştienţi de ele, cu excepţia cazului în care lipseşte o componentă cheie, ca în cazul următor.

Barry Katsof, om de afaceri din Montreal, s-a trezit într-o zi obişnuită din mai 2001, şi-a pus halatul şi, pe jumătate adormit, s-a îndreptat spre baie. A ieşit din reverie cu un şoc când s-a uitat în jos şi a văzut că urina lui avea culoarea vinului rosé. Speriat, a consultat urologi şi specialişti în rinichi, dar aceştia nu au putut pune un diagnostic. în cele din urmă, un hematolog i-a spus lui Barry că are o afecţiune care îi pune viaţa în pericol şi care afectează mai puţin de unul dintr-un milion dintre noi. Deranjanta nuanţă roşie era cauzată de hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau, pe scurt, PNH: hemoglobina care se scurgea din celulele roşii sparte îi umplea pipi. Este *nocturnă* deoarece, după opt ore de somn, urina este mai concentrată, prin urmare culoarea este mai vie. Urina roz nu este singura problemă a PNH: unii pacienţi au nevoie de transfuzii de sânge bisăptămânale pentru a contracara anemia şi coagularea sângelui. Barry suferea, de asemenea, de oboseală extremă şi deseori nu reuşea să termine cina fără să se culce. în 2008, un nou tratament de imunoterapie i-a redat energia şi a dus o viaţă

plină până la vârsta de 70 de ani.

Această poveste ilustrează efectele unui defect al uneia dintre numeroasele proteine diferite din sistemul de apărare complementar, care circulă zi şi noapte în sângele nostru pentru a face faţă oricăror microbi străini. Componenta defectă, denumită factor de accelerare a descompunerii

(DAF), ne protejează în mod normal propriile celule, asigurându-se că numai microbii intruşi sunt atacaţi. Acesta acţionează prin distrugerea rapidă a oricărui complement dăunător celulelor noastre înainte ca acesta să aibă şansa de a acţiona. Factorul DAF ineficient al lui Barry Katsof a permis celorlalte componente ale complementului să îi distrugă celulele roşii.

Descoperirea complementului

La scurt timp după descoperirea anticorpilor, cercetătorii au observat că altceva din partea lichidă a sângelui *completa* în mod misterios acţiunea acestora, de unde şi numele. Orice ar fi fost, acesta putea fi distrus de căldură, deoarece atunci când un antiser* care conţinea anticorpi împotriva anumitor bacterii a fost încălzit la 56°C, deşi anticorpii continuau să se lege de bacterii şi să le aglomereze, acestea nu au fost ucise. Iniţial, s-a presupus că poate anticorpii înşişi erau sensibili la căldură, dar această explicaţie nu a fost valabilă, deoarece bacteriile continuau să se chiar dacă serul era încălzit.

Observaţia a rămas un mister până când un cercetător belgian, Jules Bordet, şi-a îndreptat atenţia asupra problemei. Abordarea lui Bordet a fost metodică, adesea în contradicţie cu mentorul său volatil, Elie Metchnikoff, macrofagelor, pe care l-am întâlnit în capitolul anterior. Atunci când Bordet a tratat antiserul termic, a că, la fel ca şi alţii, bacteriile erau încă grupate de anticorpi, dar nu

erau ucise. Apoi a făcut rost de un alt ser, un aşa-numit *control negativ,* care conţinea anticorpi care nu recunoşteau bacteriile în cauză. După cum era de aşteptat, acest ser a fost ineficient: nu a grupat şi nici nu a ucis bacteriile. Experimentul crucial, răsturnarea de situaţie pe care toţi ceilalţi cercetători au ratat-o, a constat în amestecarea acestui ser de control cu cel tratat termic. În mod miraculos, atât aglomerarea, cât şi uciderea au fost restabilite de amestec. Bordet a demonstrat că ceva din serul de control *completa* efectul ucigaş al anticorpilor din serul tratat termic. Cu alte cuvinte, anticorpii erau capabili să aglomereze bacteriile, dar pentru a le ucide aveau nevoie de altceva care era sensibil la căldură, furnizat de serul de control. El a numit componenta misterioasă a serului alexină, cunoscută ulterior sub numele de complement. putea să vă amintiţi această anecdotă când coborâţi în gara Bordet din Bruxelles, singura staţie de metrou din lume care poartă numele unui imunolog, din câte ştiu eu.

De-a lungul deceniilor de studiu, complementul s-a dovedit a fi un amestec complex de peste 35 de proteine, produse de ficat. Compararea secvenţelor genice care codifică proteinele complementului arată că acestea sunt în mare parte înrudite între ele, astfel încât trebuie să fi apărut printr-un proces iterativ de duplicare, modificare şi reorientare a genelor de-a lungul evoluţiei. Cele mai primitive gene ale complementului au existat probabil deja în primele organisme pluricelulare, în urmă cu peste 650 de milioane de ani, la timp pentru ca dinozaurii şi noi să avem acest sistem de apărare testat.

Tu şi cu mine avem peste 10 quintilioane* de molecule de complement, care ne saturează în tăcere ţesuturile într-o formă inactivă, gata să se unească pentru a ne apăra de orice incursiune, zi şi noapte. Orice microb rătăcit în sânge declanşează transformarea proteinelor inerte ale complementului în formele lor active printr-o cascadă de reacţii de clivare proteolitică. Cu alte cuvinte, o proteină a

complementului activează o alta prin scindarea ei în două, apoi aceste bucăţi activează alte proteine prin scindarea lor, şi aşa mai departe într-o reacţie în lanţ, o bombă atomică în miniatură. Odată pusă în mişcare, „cascada” de reacţii în lanţ porneşte, marcând orice invadator microbian pentru distrugere. Modul său de acţiune este de a se lega chimic cu tot ce se află în calea sa. Poate face acest lucru cu impunitate, deoarece celulele şi ţesuturile noastre sunt acoperite cu proteine defensive, precum factorul de accelerare a descompunerii care era defect la Barry Katsof, astfel încât acestea sunt protejate de acţiunea sa. Fiecare celulă primeşte în permanenţă un praf uşor de proteină complementară care se lipeşte de orice corp străin, dar este îndepărtată de propriile noastre celule de către factori precum DAF.

Unii studenţi consideră sistemul complement dificil de urmărit deoarece diferitele componente au nume şi numere greu de reţinut, însă nucleul complementului, principala sa activitate, este destul de simplu. Proteina cheie, numită C3, are o caracteristică neobişnuită care o face incredibil de puternică în atacarea organismelor invadatoare. În circulaţie, C3 este inofensivă şi inactivă, dar în moleculă se află un declanşator cunoscut sub numele de legătură de înaltă energie. Pentru a o activa, molecula C3 scindată constant în două părţi: C3a şi C3b. Componenta C3b se leagă imediat de orice se află în vecinătatea sa, doar pentru a fi îndepărtată de oricare dintre celulele noastre, după cum am menţionat. Cu toate acestea, odată legat de un microb, are loc o reacţie în lanţ, în care alte componente ale complementului intră în acţiune, inducând formarea a mii de alte complexe în timp ce cascada intră în acţiune. Orice microb nefericit aflat în calea C3 este acoperit, urmând să fie devorat de anticorpi şi de celule fagocitare precum macrofagele, care au pe suprafaţa lor receptori pentru a prinde eticheta C3. Natura are ca complementul să intre în acţiune devreme în viaţa noastră: este transferat sugarului

în laptele matern, modelând compoziţia gamei de organisme din microbiomul nostru şi eliminând bacteriile dăunătoare2.

Proteina C3 funcţionează şi în alte moduri. A fost numită „ elveţian” al 55 5 complementului deoarece, pe lângă acoperirea microbilor pentru eliminarea de către fagocite, poate ucide celulele infectate prin recrutarea altor proteine ale complementului: C5, C6, C7, C8 şi C9. Precum doagele unui butoi, aceste proteine se pentru a crea o gaură, *complexul de atac membranar,* perforând un por care străpunge membrana exterioară a intrusului, permiţând scurgerea conţinutului acestuia. Nimic nu este irosit în acest proces; miile de fragmente C3a scindate din C3 sunt un semnal de întărire pentru recrutarea mai multor celule fagocitare. Componenta complementului C5 este ţinta anticorpilor monoclonali utilizaţi pentru tratarea bolii PNH, care acţionează prin inhibarea scindării lui C5 în C5a şi C5b, oprind complexul de atac al membranei, astfel încât Barry Katsof să poată dormi liniştit noaptea.

şi alte modalităţi de scindare a C3 în C3a şi C3b. Dacă sunteţi spitalizat cu o suspiciune de infecţie, unul dintre primele lucruri pe care le face medicul este să vă ia o probă de sânge, pentru a căuta anumite proteine-cheie. Dacă infecţia s-a instalat, ficatul va secreta în sânge lectina de legare a mannozei şi proteina C reactivă. Aceste aşa-numite *proteine de fază acută* sunt produse în câteva minute după o infecţie, iar cantitatea din sânge creşte odată cu gradul de inflamaţie. Lectina de legare a mannozei se leagă de suprafaţa bacteriilor, iar proteina C reactivă se leagă de celulele moarte sau muribunde, iar ambele molecule sunt stimulatori puternici ai scindării C3 atunci când găsesc o ţintă.

Atunci când suprafaţa unui organism invadator este

acoperită cu complement prin oricare dintre aceste diferite mijloace, acesta este o ţintă pentru distrugere. Se spune că *este opsonizat,* cu alte cuvinte acoperit şi marcat, gata să fie devorat.

Menţinerea complementului sub control

Proteinele distructive precum C3 trebuie să fie controlate cu atenţie, altfel ar putea provoca daune incalculabile ţesuturilor sănătoase. Mai multe proteine din organismul nostru împiedică acţiunea letală a complementului oriunde, cu excepţia suprafeţei microbilor invadatori. După cum am văzut mai sus, factorul de accelerare a descompunerii, proteina care nu funcţiona la Barry Katsof, se leagă de C3b şi îl îndepărtează de propriile noastre celule. O altă proteină inhibă proteina complementului C1, iar persoanele cu o mutaţie în gena care codifică inhibitorul C1 suferă de atacuri alarmante de umflături la nivelul mâinilor, picioarelor şi abdomenului, deoarece cascada complementului scapă de sub control. Această afecţiune este dificil de diagnosticat, iar unii medici nedumeriţi îşi supun pacienţii unor intervenţii chirurgicale inutile în căutarea sursei durerii abdominale. Inhibitorul C1 face parte dintr-o familie de molecule numite serpine care reglează nu numai complementul, ci şi inflamaţia şi coagularea sângelui. Toate serpinele au o structură similară care a fost comparată cu o cursă de şoareci moleculară, deoarece o buclă a proteinei se învârte pentru a prinde şi activa ţinta, „momeala” sa.3

Gestionarea defectelor

Oricine deţine o maşină modernă ştie că, cu cât este mai complicată, cu atât există mai multe posibilităţi ca lucrurile să meargă prost. De asemenea, întrucât complementul cuprinde peste 35 de proteine diferite, există riscul ca unii dintre noi să aibă o mutaţie, un defect în cel puţin una dintre ele. Pentru a depăşi acest risc, sistemul este extrem

de redundant: în cazul în care o componentă lipseşte sau este defectă, altceva intervine pentru a suplini lipsa. Este liniştitor să ştim că sistemul imunitar este atât de supraprotector şi, ori de câte ori poate, se dublează. După cum am văzut în ultimul capitol, ne putem lipsi de adenoide, amigdale şi apendice şi totuşi funcţionăm perfect. Asemenea *ingineriei redundanţei* în aplicaţii de la proiectarea aeronavelor la calculatoare, duplicarea componentelor critice creşte fiabilitatea. Din acest motiv, probabil că nu detectăm decât aproximativ 10 % din tulburările de complement codificate în genele noastre. Pe lângă Barry Katsof, majoritatea trec neobservate, cu excepţia unei susceptibilităţi uşor crescute la anumite tipuri de infecţii. Uneori, genele imunitare defecte pot fi depistate la o persoană cu o susceptibilitate marcată la o anumită infecţie (a se vedea caseta).

Cum se face legătura între o mutaţie genetică şi o boală? Un grup din Paris condus de Jean-Laurent Casanova şi Laurent Abel este specializat detectarea genelor imunitare[4]. Atunci când un copil susceptibil la un anumit tip de infecţie se prezintă la clinica lor, cercetătorii secvenţiază genomul cât mai multor membri ai familiei extinse. (În prezent, este posibilă secvenţierea întregului genom al unei persoane – toate cele 3 miliarde de perechi de litere – în câteva zile pentru mai puţin de 1 000 de dolari). Prin compararea secvenţelor rudelor care suferă de această afecţiune cu cele ale rudelor care nu suferă de această afecţiune, este posibil să se depisteze mutaţia vinovată şi să se identifice proteina pentru care codifică gena. Uneori, modificarea unei singure litere din cod este suficientă pentru a compromite proteina codificată, pentru a o trunchia sau pentru a opri ei. Alte modificări în limbajul genelor pot fi mai subtile, în acelaşi mod în care, printr-o singură literă greşită în Biblie, „Să nu ucizi” poate deveni „Acum să ucizi”.* Prin secvenţierea extinsă a ADN-ului, Casanova, Abel şi echipa lor au descoperit mutaţii genetice care cauzează o susceptibilitate

crescută la tipul de bacterii care cauzează tuberculoza, la ciupercile care cauzează candidoza cronică şi la viruşi gripa. Confirmarea faptului că o anumită genă este responsabilă poate fi obţinută uneori prin ştergerea deliberată a genei echivalente la un şoarece, denumită *knock-out,* sau prin mutarea acesteia, denumită *mutaţie knock-în,* şi prin investigarea sistemului imunitar al şoarecelui respectiv.

O altă sarcină a complementului este de a elimina din sânge grupurile de anticorpi şi antigeni. Majoritatea moleculelor de anticorpi au două braţe, astfel încât tind să formeze lanţuri de margarete, grupuri de proteine înnodate, atunci când se leagă de antigenele lor, motiv pentru care Bordet putea vedea aglomerări de bacterii în eprubetele sale. În mod normal, componentele complementului sunt implicate în eliminarea acestor aglomerări în ficat sau splină, înainte ca acestea să devină prea mari şi să rămână blocate în capilarele mici. Persoanele care produc doar cantităţi mici de proteine C1-C4 nu reuşesc să le elimine şi sunt mai predispuse la o afecţiune numită lupus eritematos sistemic, pe scurt lupus, denumit astfel din cauza erupţiei cutanate în formă de fluture de pe faţa unor bolnavi, care se presupune că aminteşte de muşcătura unui lup. Cu toate acestea, nu numai faţa este afectată de lupus; complexe mari de antigen şi anticorpi tind să blocheze vasele mici din rinichi şi articulaţii, disconfort şi durere generală.

Ne putem descurca fără unele componente ale complementului, dar o deficienţă de C3, deoarece este atât de centrală pentru funcţia complementului, provoacă o incapacitate profundă de a elimina bacteriile. Bolnavii pot fi deosebit

de sensibili la infecţiile cu bacterii care formează puroi, cum ar fi *Staphylococcus* şi *Streptococcus*. Ochii sunt o zonă deosebit de sensibilă la infecţii. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (AMD), una dintre principalele

cauze de orbire la persoanele de peste 50 de ani, este legată de variaţii genetice ale genelor care codifică, printre altele, proteinele complementului. Depozitele galbene numite Drusen, care se formează în retina pacienţilor cu AMD, conţin concentraţii mari de proteine complementare.

Complement: nu numai pentru apărare

În plus faţă de „elveţian” C3, multe alte proteine ale complementului contribuie la o gamă largă de proteine care par să fi fost reorientate de-a lungul evoluţiei noastre pentru alte sarcini. În acest sens, cercetătorii abia încep să analizeze legăturile dintre componentele sistemului imunitar şi alte sisteme celulare, cum ar sistemul nostru nervos, după cum vom în capitolul 21.5

De exemplu, există dovezi că genele care codifică complementul C1q, C4 şi alte proteine ale sistemului imunitar sunt implicate în unele cazuri de tulburări neuropsihiatrice cronice, cum ar fi schizofrenia.[6] Alte componente ale complementului par să fie necesare pentru protejarea neuronilor, precum şi pentru plasarea şi curăţarea acestora în creierul în dezvoltare. Complementul poate contribui chiar la promovarea regenerării nervoase după leziuni şi la eliminarea joncţiunilor neuronale pe măsură ce învăţăm. Pe lângă faptul că circulă în organism în afara celulelor noastre, unele componente ale complementului reglează funcţiile din interiorul celulei[7]. Nimic nu este irosit, deoarece organismul utilizează aceste proteine în multiple moduri creative.

Alţi apărători

În plus faţă de complement, alţi războinici chimici necunoscuţi alcătuiesc barierele noastre defensive. Pe piele, de exemplu, acizii graşi – un tip de moleculă lipidică lungă şi subţire prezentă în întreaga natură – ajută la protejarea împotriva bacteriilor nedorite. Iar pe suprafaţa celulelor

care căptuşesc mucoasa căilor respiratorii, mici proiecţii asemănătoare unor degete, numite cili, bat continuu pentru a expulza microbii care conţin mucus şi alte particule pe care le [1] Iar pe suprafeţele mucoaselor care căptuşesc intestinul, nasul, ochii, tractul genital şi gura, mici proteine antimicrobiene, numite defensine, ucid viruşii, bacteriile şi ciupercile pătrunzând în membranele lor, făcându-le să se umfle până când se sparg. În mod misterios, defensinele ucid selectiv agenţii patogeni şi lasă în pace organismele inofensive din piele. Acestea sunt fabricate sub formă de proteine inactive, mai lungi, care nu interacţionează cu ţesuturile , dar apoi sunt scindate pentru a crea ingredientele active care introduc şi perturbă membranele microbiene. Pe măsură ce bacteriile câştigă rezistenţă la antibiotice, există speranţa că defensinele ar putea fi exploatate în lupta noastră împotriva infecţiilor. În avantajul lor, acestea sunt ieftine şi nu au efecte secundare toxice.

Un alt mod de a face faţă invadatorilor este de a-i păstra ca prizonieri de război, astfel încât aceştia să nu se poată răspândi. Alertată de infecţia cu un virus, o celulă produce pe suprafaţa sa o proteină numită tetherin. Pentru a scăpa, virusul se înfăşoară într-o membrană a gazdei, dar tetherina, ca o sârmă ghimpată celulară, prinde virusul pe suprafaţa celulei.

Apărarea noastră imunitară nu doarme niciodată; trilioanele sale de molecule mici de infanterie, cum ar fi complementul şi defensinele, patrulează constant, luptând cu orice microb rătăcitor. În continuare vom examina modul în care organismul detectează o infecţie care necesită o sporită.

* Serul componenta apoasă a sângelui care rămâne atunci când sângele se coagulează. Antiserul este serul unei persoane imunizate care conţine anticorpi împotriva materialului (de exemplu, viruşi, bacterii sau proteine care au fost utilizate pentru imunizare).

* La fel ca mulţi alţi laureaţi ai premiului Nobel, Bordet nu a fost infailibil. El a criticat un microbiolog „autodidact”, Felix d'Herelle, care a propus că bacteriile au viruşi, denumiţi bacteriofagi, afirmând că aceştia nu există. S-a dovedit că s-a înşelat. De altfel, viaţa şi activitatea plină de culoare a lui d'Herelle au inspirat primul premiu Nobel american pentru literatură, romanul Arrowsmith al lui Sinclair Lewis, care la rândul său a inspirat oameni de ştiinţă laureaţi ai premiului Nobel, printre care James Watson şi Sydney Brenner.

t Definiţia unui quintilion diferă în funcţie de ţară. Este totuşi un număr mare: un milion de milioane de milioane, sau 1 cu optsprezece zerouri în SUA.

1

Exodul 20:13.

* La pacienţii cu fibroză chistică, mucusul devine lipicios, iar cilii nu îl pot propulsa afară din plămâni.

Detectarea unei ameninţări

Recunoaşterea imunităţii

Când ne gândim la sistemul imunitar, ne imaginăm anticorpi şi celule circulând pentru a ataca organismele invadatoare. Însă, până la apariţia acestor întăriri, majoritatea celulelor noastre individuale au mecanisme de rutină, intrinseci, pentru a identifica un atac şi a se apăra împotriva acestuia. Dacă este infiltrată, fiecare celulă trimite semnale de stres pentru a alerta sistemul imunitar, precum şi celulele învecinate. Numeroasele activităţi ale sistemului imunitar sunt coordonate de molecule circulante, numite citokine.

Potrivit lui Rudolf Virchow, marele „părinte al patologiei” prusac din secolul al XIX-lea: „Corpul este o stare celulară în care fiecare celulă este un cetăţean şi fiecare animal apare ca o sumă de unităti vitale, fiecare dintre acestea purtând în sine caracteristicile complete ale vieţii”. Cu alte cuvinte, suntem comunităţi de celule, fiecare având propria agendă pe lângă contribuţia sa la corpul politic, ca un sistem integrat de guvernare centrală şi locală. Înainte de evoluţia organismelor compuse din conglomerate de celule, viaţa cuprindea doar celule unice, care trăiau singure în mediul lor acvatic. Acestea trebuiau să se apere cu mult înainte de evoluţia anticorpilor, a celulelor B şi a celulelor T, care astăzi vin în ajutorul organismelor complexe. 1 Strămoşii noştri îndepărtaţi au evoluat ca o cooperativă de muncitori, fiecare celulă având un anumit grad de autonomie, precum un stup de albine sau o colonie de furnici. Multe dintre procesele noastre biochimice şi de apărare au rămas controlate la nivelul celulei locale sau al

ţesutului, fără nicio cunoaştere din partea noastră, fără nicio direcţie de la centru. Ca unităţi independente, celulele noastre comunică între ele şi se supun regulilor stabilite prin consens, loialitatea lor fiind răsplătită prin protecţia imunitar sistemic. Conform ideilor lui Virchow, fiecare celulă îşi are propriul sistem de apărare încorporat şi, în acest sens, fiecare celulă este o celulă imunitară. Răspunsul la o leziune sau la o infecţie devine o chestiune coordonată numai atunci întreaga cooperativă este ameninţată, iar celulele trimit semnale de alarmă pentru a alerta vecinii şi întăririle.

O viziune reducţionistă asupra compoziţiei noastre celulare este întărită de descoperirea că multe tipuri de celule pot fi cultivate independent în laborator pe o farfurie de plastic. Găsirea sursei potrivite de hrană, un lichid numit „mediu” cu săruri şi alte substanţe, plus o doză de ser, de obicei sângele vitelor, a necesitat multe încercări şi erori, iar primele linii de celule umane au fost cultivate abia anii 1950. În prezent, luăm de bună creşterea celulelor umane în culturi de ţesuturi. La reflecţie, este uimitor că putem fi supuşi unei agriculturi intensive şi că celulele noastre pot primi viaţă veşnică. Celulele Hela, provenite de la Henrietta Lacks, o mamă a cinci copii care a murit la vârsta de 31 de ani în 1951, au crescut atât de prolific de atunci încât ar putea înconjura Pământul de trei ori dacă ar fi aşezate cap la cap.2 Hrana pentru celule este, de asemenea, hrană pentru bacterii şi drojdii şi, odată ce o cultură este contaminată, este dificil de salvat. Fără protecţie din partea sistemului imunitar sau a antibioticelor, celulele sunt incredibil de vulnerabile. Noua frontieră în cultura de ţesuturi este cultivarea de mini-organe, o procedură care necesită şi mai multă pricepere şi atenţie. Aceste ţesuturi sunt extrem de utile pentru cercetare şi se propune ca, într-o zi, ele să fie utilizate pentru a înlocui părţi din noi, componente care au devenit defecte sau , lucru deja realizat pentru unele forme de leucemie (capitolul 13).

Majoritatea celulelor poartă pe exterior o varietate de proteine care detectează microbii. Acest lucru este valabil în special celulele sistemului imunitar, cum ar fi macrofagele şi celulele dendritice. Ideea este simplă: microbii au pe suprafeţele lor molecule revelatoare pe care noi nu le avem pe ale noastre, astfel încât celulele noastre au proteine ca nişte antene care aceste molecule şi, atunci când le detectează, dau alarma pentru a activa imunitatea. Un termen general pentru o moleculă care este unică pentru microbi este un *model molecular asociat patogenului* sau PAMP pe scurt. Există peste o sută de proteine diferite dedicate detectării PAMP-urilor, pe care le numim *receptori de recunoaştere a tiparelor* sau PRRs pe scurt. Fiecare dintre celulele noastre are o selecţie a acestor PRR-uri pe suprafaţa sa. Cei mai cunoscuţi PRR sunt receptorii Toll-like, sau TLR.

Studenţii mei sunt nedumeriţi atunci când, pentru a le prezenta TLR, le arăt o imagine cu o umilă muscă a fructelor, *Drosophila,* o muscă care stă întinsă, doborâtă de infecţie, cu o ciupercă târându-se pe tot corpul său. La prima vedere, o muscă pare să aibă prea puţin de-a face cu imunitatea umană. Dar aceasta nu este o muscă obişnuită. Ea are o mutaţie la nivelul unei gene cunoscute sub numele de *Toll.* La microscop, embrionii în curs de dezvoltare ai muştelor cu o genă Toll defectă au un aspect ciudat. Oamenii de ştiinţă germani care au descoperit această mutaţie au denumit gena *Toll* – ceea ce înseamnă „cool” – deoarece musca avea un aspect atât de diferit de cel normal, sau de ceea ce biologii numesc *tipul sălbatic.3* Abia mai târziu s-a constatat că muştele adulte care se dezvoltă din aceşti embrioni sunt foarte sensibile la infecţiile cu ciuperci. Proteina controlată de gena Toll este responsabilă de activarea mecanismului care distruge ciupercile; fără aceasta, musca este vulnerabilă. Prin urmare, este cu atât mai interesant faptul că, atunci când secvenţa genei Toll a muştelor a fost încărcată într-un

computer, s-a constatat că este similară cu cea a unor gene umane. În cea mai mare parte a existenţei umane, nimeni nu a luat în considerare ideea că am putea fi înrudiţi cu muştele, cu atât mai puţin cu maimuţele, dar ADN-ul nu minte. Multe dintre genele şi proteinele noastre sunt foarte asemănătoare cu cele ale muştelor, chiar dacă ultimii noştri strămoşi comuni au trăit acum un miliard de ani. Nu numai oamenii, ci şi multe organisme, de la creveţi la cai, folosesc molecule Toll similare pentru a-şi activa apărarea. După cum v-aţi putea aştepta, după o perioadă atât de lungă de evoluţie există multe diferenţe, dar funcţiile lor de bază sunt conservate. La muşte (şi la creveţi), receptorul Toll recunoaşte agentul patogen indirect printr-o altă proteină numită Spatzle, numită după un fel de tăiţei germani cu care se aseamănă larvele de muşte cu o genă Spatzle modificată. Oamenii au zece TLR-uri diferite, fiecare recunoscând un PAMP diferit pe o varietate de microbi. gene TLR chiar şi în plante, care promovează rezistenţa la agenţii patogeni specifici plantelor, cum ar fi virusul mozaicului tutunului.

Atunci când un TLR de la suprafaţa celulei recunoaşte un PAMP, acesta transmite în interiorul celulei o serie de semnale care duc la eliberarea de mesaje chimice pentru a alerta alte celule cu privire la ameninţare.5 Nu este suficient ca TLR să recunoască molecule aleatorii de pe microbi, trebuie să recunoască molecule de care microbii nu se pot lipsi şi pe care nu le pot modifica decât cu preţul lor; altfel, prin mutarea genei care codifică PAMP, microbii ar putea evita cu uşurinţă recunoaşterea. De exemplu, TLR4 recunoaşte o moleculă numită lipopolizaharidă, prescurtat LPS, pe suprafaţa unui grup important de bacterii comune numite Gram-negative*. Alte TLR sunt dedicate recunoaşterii diferitelor structuri de carbohidraţi, lipide şi proteine de pe exteriorul bacteriilor, ciupercilor şi paraziţilor. TLR5, de exemplu, recunoaşte principalul constituent al flagelului, apendicele în formă de laţ care

propulsează bacteriile prin lichide. Pe parcursul evoluţiei noastre, se pare că am dobândit o colecţie de TLR-uri utile, unele prin încrucişarea cu alţi oameni antici (hominini), cum ar fi neanderthalienii sau denisovanii, oferindu-ne o rezistenţă mai bună la anumite infecţii.6,7Oricine are un TLR defect poate fi în dezavantaj serios. De exemplu, unele persoane nefericite au o variantă TLR4 care le face mai predispuse la sepsis, în care infecţia bacteriană se răspândeşte în sânge şi sistemul imunitar reacţionează exagerat, vasele de sânge se dilată şi eliberează lichid în ţesuturi, uneori cu consecinţe catastrofale. Ocazional, stimularea TLR de către bacterii duce la inflamaţie cronică (subiectul capitolului următor).

Helicobacter pylori, bacteria în formă de S care se depune în mucoasa stomacului, provocând ulcere peptice, provoacă inflamaţii prin stimularea unor proteine precum TLR. La fel ca mulţi alţii din generaţia sa, tatăl meu suferea de astfel de ulcere şi purta în buzunar tablete antiacide albe pentru a atenua durerea atunci când mânca altceva decât mâncăruri fade, cum ar fi budinca de orez. La acea vreme, cadrele medicale puneau ulcerele pe seama „nervilor”, recomandând antiacidele ca măsură paliativă. Din fericire, tatăl meu nu a trebuit să fie supus unei intervenţii chirurgicale pentru un ulcer perforat, ca unii dintre colegii săi, dar s-a născut prea devreme pentru a beneficia de descoperirile remarcabile ale doi cercetători din Perth, Australia de Vest, care cercetau cu sârguinţă intestinul uman. Patologul Robin Warren a observat *prezenţa H. pylori* în stomacurile bolnavilor de ulcer, iar Barry Marshall, un medic internist debutant, i s-a alăturat în ceea ce, la acea vreme, trebuie să fi părut un proiect obişnuit. Warren i-a dat lui Marshall o listă de pacienţi care păreau să aibă nişte bacterii cu aspect ciudat în stomac. Marshall a primit un indiciu vital că acestea ar putea fi cauza ulcerelor atunci când a văzut un pacient rus în vârstă de 80 de ani cu dureri şi fără un diagnostic sigur, căruia i s-a administrat o doză

de antibiotice şi a fost trimis la plimbare. Două săptămâni mai târziu, bătrânul s-a întors cu un zâmbet radiant, fără dureri pentru prima dată în ultimele luni. Marshall a suspectat o legătură între antibiotic, bacterii şi ulcer, dar gastroenterologii au fost sceptici, la urma urmei toată lumea ştia că ulcerele sunt cauzate de stres, aşa? Când a încercat să cultive bacteriile, primele rezultate au fost dezamăgitoare, deoarece singurele bacterii care au crescut au fost cele comune, precum *Streptococcus,* iar culturile au fost aruncate după câteva zile. Numai după ce Marshall a lăsat culturile timp de aproximativ o săptămână, au unele bacterii cu creştere lentă. Experţii au rămas încăpăţânaţi să nu fie convinşi de legătura dintre bacteria *H. pylori* şi ulcer, chiar şi atunci când li s-au arătat datele, iar lucrarea a rămas nepublicată pentru o vreme, editorii de reviste adulmecând cu dispreţ. Marshall s-a adresat farmaceutice pentru o finanţare modestă în vederea continuării activităţii sale, iar răspunsul primit este unul cu care multe laboratoare mici trebuie să se obişnuiască: *fondurile sunt limitate, avem propriile noastre priorităţi.* La acea vreme, companiile făceau miliarde de dolari vânzând tablete antiacide. Fără să se descurajeze, într-o tradiţie care aminteşte de alţi remarcabili oameni de ştiinţă pionieri şi îndrăzneţi, Marshall a făcut un experiment eroic. A amestecat un cocktail cu *H. pylori* din intestinul unui pacient şi l-a băut în mod deliberat. În sigur, a dezvoltat gastrită, precursorul ulcerului, iar biopsiile intestinului său au arătat că bacteria incriminată era *H. pylori.* El i-a spus soţiei sale ceea ce făcea doar în acel stadiu, pentru a nu putea fi descurajat şi este de înţeles că ea nu a fost prea mulţumită. Spre uşurarea lui Marshall şi a soţiei sale, o doză de antibiotice a eliminat infecţia şi ulcerul iminent.8 *H. pylori* rămâne în stomacurile a aproximativ jumătate din populaţia lumii, fără efecte negative, ceea ce demonstrează că relaţia noastră cu *H. pylori* nu este pur şi simplu adversară, aşa cum se credea la început[9]. Doar un număr mic de persoane cu *H. pylori* ajung să dezvolte cancer la

stomac, iar lucrări recente au implicat şi alte bacterii[10]. Ideile lui Marshall şi Warren nu sunt încă pe deplin înţelese; cu toate acestea, ei au câştigat în cele din urmă Premiul Nobel pentru descoperirea lor. *H. pylori* rămâne un prim exemplu al legăturii dintre infecţia bacteriană persistentă, inflamaţia cronică şi durere.

Ameninţări din interiorul celulei

Unii microbi, în special viruşii pe care i-am menţionat în capitolul 2, precum caii troieni, pot pătrunde în interiorul celulelor fără a declanşa detectoarele externe de tip TLR. Pentru a răspunde la această situaţie, celulele produc, de asemenea, senzori care identifică infiltraţii în interiorul celulei, detectaţi ca molecule străine în mijlocul tuturor celor familiare. De exemplu, ADN-ul din celulele noastre aparţine nucleului, astfel încât orice ADN în citoplasmă poate indica un virus invadator, un intrus în casă. Detectarea prezenţei ADN-ului într-un loc nepotrivit în celulă este sarcina unui grup specializat de molecule numite cGAS-STING.[11] În schimb, ARN- ul, care transportă o copie a informaţiilor din ADN în nucleu, este localizat în citoplasmă, deoarece are rolul de a traduce genele în proteine. Cu toate acestea, ARN-ul din viruşi prezintă diferenţe foarte subtile faţă de ARN-ul uman, ceea ce îi permite să fie recunoscut în citoplasmă. Celula reacţionează prin eliberarea de interferoni. Aceste proteine mici sunt produse rapid în momentul infecţiei şi se leagă de receptorii de pe membranele celulelor adiacente. Recepţia semnalului de alarmă instruieşte celulele învecinate să îşi activeze genele de apărare şi, în acelaşi timp, să trimită semnale de alarmă celulelor ucigaşe itinerante. La fel ca viruşii, unele bacterii pot pătrunde în celule, unde întâlnesc şi ele sisteme dedicate distrugerii lor.

Cum este în interiorul unei celule? Imaginaţi-vă că vă puteţi micşora până la dimensiunea unei proteine. În interiorul celulei v-aţi afla într-o metropolă a cartierelor care se

ceartă, cu totul diferită de reprezentările măreţe, de tip catedrală, din animate. Fabricile se adună şi se desfiinţează, maşinile vâjâie, bobinele se desfac, benzile transportoare trec pe lângă ele, structurile apar şi dispar. Acest mediu înghesuit este o supă vâscoasă de molecule care se ciocnesc. Globuri uriaşe de proteine, ribozomii, citesc moleculele de ARN mesager, selectează aminoacizii şi îi pentru a forma proteine cu până la 200 de legături pe minut. Trenurile tubulare moleculare trec în viteză, pline de pasageri. Cumva, numeroasele părţi conflictuale, care cooperează, se aşează într-un sistem local care funcţionează: New York-ul redus la dimensiunea unui vârf de ac. Fiecare celulă este un mic atelier, o minune a ingineriei biologice.

Multe alte proteine celulare în afară de TLR şi moleculele cGAS-STING sunt dedicate detectării microbilor invadatori. Un grup, denumit TRIM, se concentrează asupra viruşilor infectanţi imediat intră în celulă şi înainte ca aceştia să îşi scoată învelişul proteic. TRIM5a, de exemplu, recunoaşte formele revelatoare ale proteinelor din învelişul viral şi se apucă să degradeze virusul. Acesta funcţionează la maimuţele rhesus pentru a contracara infecţia cu retrovirusul maimuţelor înrudit cu HIV-l uman, virusul care provoacă SIDA la om. Din păcate, din cauza unei mici diferenţe, TRIM5a uman nu ne protejează de HIV-1. Fără această lovitură de ghinion evolutiv, poate că am fi putut evita criza SIDA. Din câte ştim, este posibil ca TRIM5a să se fi dezvoltat pentru a combate alţi viruşi în trecutul nostru străvechi, dar, din păcate, nu şi HIV-l, un virus pe care l-am dobândit abia la mijlocul secolului al XX-lea în urma contactului strâns cu cimpanzeii. Aşa cum am învăţat în timpul pandemiei Covid-19, unele dintre cele mai devastatoare boli ale noastre sunt dobândite de la alte specii.

Una dintre cele mai interesante proteine din familia TRIM, TRIM21, utilizează o strategie unică pentru a detecta viruşii

invadatori: se leagă de capetele anticorpilor care sunt ei înşişi legaţi de componentele virusului.12 fost descoperită întâmplător când cercetătorii au observat că TRIM21, o proteină din interiorul celulelor, se lega puternic de mulţi anticorpi diferiţi. De ce ar trebui să se întâmple acest lucru când anticorpii circulă liber în sânge *în afara* celulei? Ei nu ar trebui să vadă niciodată TRIM21 în interiorul celulelor. În cele din urmă, folosind o tehnică numită cristalografie cu raze X, am putut vedea că TRIM21 se leagă de aşa-numita *regiune constantă* a anticorpilor, nu de capătul care leagă virusul. În urma acestei descoperiri, s-a realizat că, în timpul unei infecţii, unii viruşi, legaţi de anticorpi în afara celulei, reuşesc să-şi croiască drum prin membrana externă a celulei. Când intră celulă, TRIM21 recunoaşte imediat anticorpul legat şi declanşează degradarea atât a anticorpului, cât şi a încărcăturii virusului ataşat. Această descoperire revoluţionară a condus la un nou mod de gândire cu privire la modul în care funcţionează anticorpii şi la modul în care proteina TRIM21 poate fi exploatată pentru a dezvolta noi terapii.13

Rezolvarea structurilor proteinelor prin cristalografie cu raze X este, după părerea mea, unul dintre cele mai mari progrese intelectuale şi tehnologice ale secolului XX. În 1913, William şi Lawrence Bragg, tată şi fiu, au dezvoltat această metodă aplicând mai întâi un fascicul de raze X pe cristale de sare. Cristalele au împărţit fasciculul în diferite raze care au fost detectate ca pete pe o placă fotografică. Braggii şi-au dat seama că modelul de pete obţinut era legat de poziţiile atomilor din cristal şi au dezvoltat formule matematice pentru a determina, pornind la model, structura cristalului de sare în sine. După ani de perfecţionare, această metodă a fost utilizată pentru a determina structurile complexe ale unor proteine mici, precum şi structura în dublu helix a ADN-ului. În prezent, aproape orice proteină pură poate fi forţată să formeze cristale, iar structura sa atomică poate fi determinată prin

cristalografie cu raze X.

Jürg Tschopp, cercetător şi campion la schi, din Basel, Elveţia, a descoperit încă un set de alarme moleculare în interiorul celulelor. Tschopp a descoperit în interiorul celulei un set de proteine pe care le-a denumit inflammasom, detectoare ale prezenţei unor elemente precum ADN-ul viruşilor şi toxinele bacteriene. Asamblarea structurii inflammasomului depinde de reunirea mai multor proteine ca răspuns la mai multe semnale de alarmă diferite. Unele dintre aceste semnale sunt eliberate de celulele deteriorate; ele însele nu sunt străine, dar sunt utilizate ca indicator al perturbării din interiorul celulei. Acestea includ, de exemplu, cristale formate din concentraţii ridicate de colesterol sau pur şi simplu acumulări anormale de constituenţi celulari normali. Aceste molecule sunt denumite *alarmine* şi sunt produse de celulele ameninţate, fiind, după cum indică şi numele lor, alarmele de fum ale celulei.

Nu este clar de ce, dar inflammasomii se dovedesc a fi implicaţi într-o serie de boli, dintre care una este guta. Ca şi ulcerul gastric, cauza acestei afecţiuni comune şi dureroase a făcut obiectul multor speculaţii eronate. În 2640 î.Hr., egiptenii au recunoscut afecţiunea ca *podagra,* guta acută a degetului mare de la picior, la fel ca Hippocrate în secolul al V-lea d.Hr., care a numit-o „boala care nu permite mersul”. El a făcut legătura între gută şi un stil de viaţă excesiv: *artrita bogaţilor,* spre deosebire de reumatism, *artrita săracilor.* Thomas Sydenham, celebrul medic englez care a fost el însuşi o victimă a gutei, a descris-o cu claritate:

Pacientul se culcă şi doarme liniştit până în jurul orei două dimineaţa, când este trezit de o durere care afectează de obicei degetul mare, dar uneori şi călcâiul, gamba sau glezna. Durerea seamănă cu cea a unui os dislocat … şi este imediat urmată de o stare de frisoane, tremurături şi o

uşoară febră ... durerea ... care este uşoară la început ... devine treptat mai violentă cu fiecare oră ... atât de dureroasă încât nu suportă greutatea hainelor şi nici zguduirea camerei de către o persoană care se plimbă cu viteză în ea.14

Ouch. Guta, *boala regilor,* a fost percepută de unii ca fiind dezirabilă din punct de vedere social, un semn al statutului, asociată fiind cu excesul. Ciudat cum ceva atât de dureros poate fi o insignă de onoare, dar chiar şi sifilisul era atât de apreciat în Parisul *Belle Époque* ; greu de crezut, dar aşa-numita *boală franceză* era un apelativ şic pentru scriitori şi artişti. O dietă bogată în carne şi fructe de mare, cu multă bere, predispune la gută, determinând formarea şi depunerea cristalelor de acid uric în articulaţii şi tendoane, iar cristalele se desprind stimulează inflammasomii din macrofage. De ce sunt afectate cel mai frecvent picioarele? Temperaturile scăzute favorizează cristalelor, ceea ce poate fi o parte a explicaţiei. Din fericire, un atac de gută se rezolvă de obicei după o săptămână, împreună cu o schimbare a regimului alimentar, deşi poate deveni cronic. Aceasta afectează până la 2 % din populaţia occidentală, mai mulţi bărbaţi decât femei, şi este în creştere în alte părţi ca răspuns la bogăţie.

Dacă nu pot fi salvate, celulele se retrag cu graţie

După cum am spus, aceste mecanisme de apărare împotriva infecţiilor sau a daunelor interne sunt comune majorităţii celulelor şi, de fapt, fiecare are propriul său sistem de apărare imunitar în miniatură. Dar ce se întâmplă dacă celula este deteriorată iremediabil? În acest caz, ea este condamnată la moarte, astfel să nu mai poată susţine creşterea organismului infecţios. Pentru noi, conceptul de moarte evocă emoţii morbide, însă pentru o celulă moartea este o chestiune necesară, banală. Peste 10 miliarde de celule din corpul uman mor în fiecare zi, echivalentul a mai

mult decât greutatea unui corp întreg în fiecare an. Într-un proces de sinucidere, cunoscut sub numele de apoptoză sau moarte celulară programată, celula implodează, eliberând cât mai puţin din conţinutul său, pentru a nu stârni inflamaţii. Această moarte reglementată, în care conţinutul celulei este reciclat cu atenţie, poate fi iniţiată din interior, atunci când o celulă devine stresată sau redundantă, sau din exterior, atunci când celula trimite un semnal *„te rog, omoară-mă „* către celulele ucigaşe naturale, care îi induc apoptoza. Alternativ, celulele natural killer pot lansa o bombă: un granule care conţine o proteină numită perforină, care face găuri în membrana celulei ţintă. Enzimele care degradează proteinele, cunoscute sub numele de granzime, se scurg din celulele ucigaşe naturale prin orificii şi intră în celula ţintă pentru a iniţia apoptoza şi a distruge celula înainte ca virusul să se reproducă.

Indiferent de modul în care are loc, apoptoza implică inducerea de enzime care degradează conţinutul celulei într-un mod atent gestionat. Acest mod blând de a muri, sinuciderea asistată, este esenţial nu numai în infecţie, ci şi în reglarea creşterii ţesuturilor. Mâna unui bebeluş, de exemplu, este sculptată în embrionul în curs de dezvoltare prin mai întâi a unei forme aproximative de mănuşă, apoi prin eliminarea celulelor nedorite prin apoptoză pentru a crea degete individuale.

Dacă apoptoza este echivalentul celular al calmului din Dignitas, o altă formă de moarte celulară este, în schimb, dezordonată, nereglementată: tipul care apare dacă ţi-ai arde pielea pe aragaz şi o foaie întreagă de corpuri celulare moarte carbonizate s-ar desprinde. Acest tip de dispariţie distructivă, sau *necroză,* are ca rezultat conţinutului celular, declanşând inflamaţia, iar mizeria rezultată este eliminată de celulele fagocitare precum macrofagele. Dacă sunteţi suficient de nefericit încât să suferiţi o arsură sau o rană gravă, veţi avea o idee despre durerea provocată de dezlănţuirea iadului – inflamaţia discutată în capitolul

următor.

Pe scurt, prin producerea unei game largi de molecule în interiorul şi în afara celulelor noastre, suntem programaţi să detectăm şi să tratăm în mod obişnuit majoritatea organismelor infecţioase. Celulele infectate semnale de primejdie primilor respondenţi: suite de celule şi molecule ale sistemului imunitar înnăscut, care se ocupă în mod constant de orice organism rătăcit în gură, în plămâni, pe piele sau pe tractul urinar. Interacţionăm zilnic cu persoane care răspândesc organisme infecţioase fără să , de cele mai multe ori, deoarece sistemul nostru înnăscut se descotoroseşte de microbul ciudat fără ca noi să fim conştienţi. Iar noi nu suntem conştienţi de această dramă cotidiană care are loc în interiorul nostru.

* Se numesc astfel deoarece se colorează negativ cu un colorant dezvoltat de un bacteriolog danez, Hans Christian Gram.

Sa inceapa batalia

Inflamaţia

Infecţia şi leziunea sunt detectate rapid, iniţiind o cascadă de reacţii imune dramatice pentru a reduce, repara şi vindeca. Durerea provocată de inflamaţie ne reaminteşte, fără, natura calamitoasă a daunelor. Odată rezolvată, calmul se restabileşte în mod miraculos, însă, ocazional, inflamaţia este cauza unei suferinţe cronice.

capitolele anterioare am abordat unele dintre elementele de bază ale apărării imunitare, proteinele şi celulele care sunt în permanenţă în aşteptare. Odată ce se produce o încălcare gravă a barierelor cutanate sau mucoase, aceasta este tratată ca o urgenţă şi are loc un răspuns rapid pentru

a preveni alte daune, pentru a stopa pierderea de sânge şi pentru a pune în acţiune o panoplie de celule şi molecule imunitare.

Învăţăm consecinţele dureroase ale unui genunchi lovit şi zgâriat devreme în viaţă. Părinţii noştri ne asigură că ceea ce pare şi se simte ca un dezastru major se va termina cu bine. Ei ştiu acest lucru din propria lor experienţă şi probabil că nu se gândesc să se minuneze de ceea ce se întâmplă sub piele. Aproape imediat, ameninţarea unei infecţii provocate de o rană stârneşte un val de activitate imunitară cunoscut sub numele de răspuns inflamator acut*, care* aproape la propriu pune pe sistemul imunitar. Organismele invadatoare sunt înghesuite rapid într-o grămadă de celule şi substanţe chimice, pentru a localiza leziunile, pentru a opri răspândirea infecţiei şi pentru a începe vindecarea. Aplicăm un plasture adeziv şi, în câteva săptămâni, are loc un miracol de inginerie tisulară. În afară de o cicatrice, o amintire a unei bătălii câştigate, suntem refăcuţi. Pe măsură ce durerea dispare, ne viaţa şi nu ne mai gândim la acest miracol al reconstrucţiei. Cu toate acestea, am fi uimiţi dacă am putea vedea ce se întâmplă; în interiorul rănii umflate, un cazan de lichid şi celule este refăcut în ţesut roz proaspăt, o replică aproape exactă a ceea ce a fost înainte.

Inflamaţia este un răspuns intim coordonat care permite moleculelor şi celulelor din fluxul sanguin să se îndrepte spre locul infecţiei şi al leziunii. După cum învaţă fiecare student la medicină, inflamaţia (în latină *inflammare,* focul) are patru caracteristici clasice: calor (căldură), dolor (durere), rubor (roşeaţă) şi tumor (umflătură), recunoscute pentru prima dată de un tânăr roman, Aulus Cornelius Celsus, care a scris opt tomuri autoritare despre medicină. O altă caracteristică, pierderea funcţiei, a fost adăugată mai târziu şi este în general atribuită lui Galen, medicul şi chirurgul împăratului roman Marcus Aurelius. Aceste simptome, familiare pentru noi toţi, indică faptul că

sistemul nostru de apărare a intrat în acţiune. Să examinăm pe rând fiecare dintre caracteristicile inflamaţiei şi să vedem care este legătura lor cu imunitatea.

Durere

Durerea este una dintre cele mai intrigante caracteristici ale inflamaţiei, responsabilă de multe suferinţe. S-a propus ca toată durerea să se datoreze inflamaţiei, astfel încât este esenţială pentru înţelegerea modului în care organismul percepe o ameninţare. Aproape toţi suferim uneori de durere, unii dintre noi teribil. Dar ce este durerea şi cum ne ajută ea să ne apărăm? Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii a însărcinat un grup de lucru în 2019 să definească durerea. Comisia s-a pronunţat că aceasta este: „o experienţă senzorială şi emoţională neplăcută asociată cu deteriorarea reală sau potenţială a ţesuturilor sau descrisă în termeni de astfel de deteriorare”. Asta este ceea ce simţim? Cincisprezece rânduri de note de însoţire au evidenţiat dificultatea de a defini această experienţă subiectivă misterioasă. După multe deliberări, grupul de lucru a propus o definiţie nouă, îmbunătăţită: „o experienţă senzorială şi emoţională aversivă cauzată de obicei de o leziune reală sau potenţială sau care seamănă cu aceasta”. Nu sunt sigur că acest lucru clarifică ceva. Aproape toţi ştim ce este durerea, dar, în acelaşi mod în care nu putem fi siguri dacă alţii văd culoarea roşie la fel ca noi, nimeni nu poate simţi durerea altcuiva. De asemenea, habar nu avem dacă durerea pe care o raportează cineva, în absenţa unei leziuni tisulare, este *de bună credinţă* sau dacă îi place doar să se plângă. Se pare că până şi peştii simt durere, dar nu pot ţipa şi, din câte ştim, milioane de peşti se zbat în agonie în calele navelor fabrică. 1 Majoritatea vertebratelor au receptori ai durerii, numiţi *nociceptori,* dar este foarte dificil să dacă şi cum simt durerea alte specii.

Cuvântul *durere* provine din latinescul *poena,* care înseamnă sancţiune sau pedeapsă, ceea ce este extrem de

potrivit. În teorie, durerea acută a inflamaţiei ne împiedică să mai facem mişcări nepotrivite până când zona afectată se vindecă. Durerea ne reaminteşte, fără echivoc, să evităm orice presiune, oricât de mică, asupra rănii care pulsează. Putem fi incapacitaţi pentru o perioadă de timp, oricât de mult ne-ar displăcea să nu putem practica sportul nostru preferat sau, în cel mai rău caz, pur şi simplu să ne mişcăm, până la recuperarea completă. După cum a subliniat Patrick Wall, un neurolog britanic, în cartea sa *Pain: The Science of Suffering (Durere: ştiinţa suferinţei),* durerea este mult mai mult decât ilustraţia clasică din manuale a unui răspuns reflex, mâna care se retrage din faţa unui foc. Nu ne putem lipsi de tipul „bun” de durere, fie că este vorba de un deget de la picior sau de un picior rupt. Este un mecanism de avertizare, conservat de-a lungul evoluţiei, care ne avertizează cu privire la pericole şi la deteriorarea potenţială a ţesuturilor.

Există apoi un tip „rău” de durere, în care mecanismul de detectare a durerii a fost activat eronat sau pur şi simplu supraactivat. Până la o cincime dintre noi suferă de acest tip de durere chinuitoare, chinuitoare, sâcâitoare, cronică, care poate rămâne nediagnosticată, dar este adesea asociată cu autoimunitatea, după cum vom vedea în capitolul 11. Mai sunt multe lucruri pe care nu le ştim despre neuronii care conţin aşa-numitul „nociceptor” sensibil la durere. Ei inervează organele interne, inclusiv intestinul, unde par să aibă un efect calmant, influenţând microbiota intestinală şi detectând orice lucru dăunător. De asemenea, acestea pot fi un factor de disconfort asociat colitei[2].

Unii oameni nu simt nicio durere. Aţi putea crede că sunt norocoşi. Aproximativ unul dintr-un milion dintre noi se naşte cu acest aparent avantaj. Dar nu sunt numai veşti bune, deoarece, din păcate, persoanele din această categorie acumulează multe răni autoprovocate, adesea care scurtează viaţa, de la simpla muşcătură a buzelor sau

a limbii, până la picioare rupte de la sărituri neînfricate de pe clădiri înalte. În acest sens, durerea este protectoare. George van Ness Dearborn, un pionier al testului

Rorschach cu pete de cerneală pentru analiza personalităţii, a documentat pentru prima dată un bărbat „obişnuit” în vârstă de cincizeci de ani care şi-a tăiat genunchiul cu un topor şi s-a împuşcat cu un pistol, fără nicio reacţie aparentă, deşi nu este clar cum a trăit suficient de mult pentru a realiza aceste fapte3. Acum, nouăzeci de ani mai târziu, a fost identificată o genă cauzală într-o familie remarcabilă, insensibilă la durere, originară din nordul Pakistanului[4]. Unul dintre cercetătorii care au identificat această familie, profesorul Geoff Woods, care lucrează la spitalul Addenbrookes din Cambridge, afirmă că „capacitatea de a simţi durerea este esenţială pentru autoconservarea noastră, însă înţelegem mult mai multe despre durerea excesivă despre lipsa percepţiei durerii”[5]. Din studiul altor familii fără durere, puţinele gene ale durerii descoperite până în prezent afectează toate nociceptorii într-un fel sau altul. În funcţie de mutaţie, durerea este percepută în unele cazuri doar ca un disconfort uşor, iar în altele, nu există nicio senzaţie.

Letizia Marsili şi-a fracturat umărul la schi împreună cu sora ei în Trentino, Italia, dar, deoarece a simţit doar o durere trecătoare, care apoi a dispărut, continuat să coboare pe pârtii, urmată de o saună relaxantă. Şi-a dat seama că ceva nu este în regulă abia atunci când, la cină, tot scăpa tacâmurile! Reflectând, Marsili a putut povesti mai multe incidente din copilărie, când a scăpat de răni de care majoritatea dintre noi s-ar fi . Mult mai târziu, din întâmplare, a lucrat împreună cu Anna-Maria Aloisi, cercetătoare în domeniul durerii la Universitatea din Siena, care a observat că Marsili, care purta o rochie cu mânecă scurtă şi avea gleznele goale, părea insensibilă la vântul rece. Aloisi a convins-o să se supună unor teste de durere. Atunci când i-a injectat în braţ capsaicină, substanţa

chimică care dă ardei iute, Marsili a simţit o durere acută, ca majoritatea dintre noi, dar aceasta s-a diminuat rapid şi nu a făcut loc senzaţiei mai persistente care face să căutăm paracetamolul. După cum s-a dovedit, familia Letiziei, mama, sora şi fiii ei, toţi împărtăşeau insensibilitatea la durerea prelungită. După câţiva ani de cercetare, gena asociată cu sensibilitatea tranzitorie la durere în familie a fost depistată şi secvenţiată. Mutaţia era într-o genă numită ZFHX2, iar afecţiunea pe care o produce este cunoscută acum sub numele de sindromul Marsili. ZFHX2 pare a fi un regulator al altor gene, inclusiv al unora deja cunoscute ca fiind implicate în durere. Iniţial, s-a crezut că afecţiunea Letiziei este specifică familiei sale, dar, de când ştirea despre trăsătura
remarcabilă a familiei a fost preluată de mass-media, au apărut numeroase comentarii pe internet, câteva de la persoane care susţin că au o insensibilitate similară şi multe altele care suferă de durere continuă, cronică şi debilitantă, în speranţa că descoperirile vor conduce la medicamente de ameliorare6 . Acum, în urma acestei cercetări, ar putea apărea şi altele.

Oamenii fără durere sunt intriganţi, fie şi numai pentru că nu ne putem imagina cum ne-am descurca noi înşine cu presupusa plăcere a unei vieţi fără durere. Indiferent la ce , durerea este ciudată[7]. Lorimer Moseley, de la Universitatea din Australia de Sud, studiază persoanele care suferă de fibromialgie, adică dureri constante „în tot corpul”, la persoane care nu au nicio leziune vizibilă[8]. Moseley crede că majoritatea ideilor pe care le aveam despre durere acum treizeci de ani pot fi reinterpretate în prezent. Atunci când apare o leziune, senzorii din partea afectată a corpului detectează ceva anormal, dar creierul integrează şi prelucrează informaţiile împreună cu o serie de detalii provenite de la celelalte simţuri. Durerea pe termen lung în urma unei inflamaţii poate deveni inadaptată: un fel de sensibilizare crescută disproporţionată în raport cu

leziunile tisulare, cu o valoare redusă pentru evitarea altor leziuni. Apoi, durerea este *subiectivă,* în sensul că depinde circumstanţe şi de starea psihică. Poate că acesta este motivul pentru care soldaţii care necesită amputare în momentul în care sunt răniţi simt puţină durere până când îşi dau seama de amploarea nenorocirii lor[9]. În lumina experienţei indivizilor fără durere, nu putem să nu ne gândim că scopul acesteia este doar de a împiedica mişcarea şi de a ajuta la imunitate sau la vindecare, dacă aceasta este într-adevăr ceea ce face. Poate este de a ne relegă într-un spaţiu sigur, înapoi în peşteră, până când nu mai suntem vulnerabili. Poate fi, de asemenea, un memento puternic pentru a evita activităţile periculoase în viitor.

Căldură

Ţesutul infectat sau vânăt se simte cald la atingere, calor, deoarece sângele curge spre zona afectată. Vasele mici de sânge devin mai largi, *se dilată,* pentru a grăbi echipajele de urgenţă ale celulelor imunitare către locul în care se strigă după ajutor. De asemenea, se crede în general că creşterea temperaturii corpului, asociată cu febra, este un răspuns de autoapărare care limitează creşterea microorganismelor patogene. În mod normal, ne menţinem temperatura corpului în jurul valorii de 37°C, iar o temperatură mai mare decât aceasta este în afara zonei de confort a majorităţii microbilor. În caz de infecţie, factorii numiţi *pirogeni,* substanţe chimice precum TNF şi IL-6, sunt eliberaţi şi se leagă de un centru de termoreglare din regiunea hipotalamus a creierului. Ca răspuns, acesta produce prostaglandină E2, crescând termostatul prin inducerea frisoanelor şi restricţionarea fluxului sanguin. Aceasta era considerată o strategie cu risc ridicat, în special în cazul copiilor, a căror temperatură poate creşte rapid, provocând o mare anxietate părinţilor, însă riscul unei depăşiri este puţin probabillO , deoarece termostatul natural creşte de obicei căldura doar cât trebuie.

Este o idee bună să aplicaţi o pungă de gheaţă pe o vânătaie sau o rană? De ce să nu lăsăm natura să-şi urmeze cursul? La urma urmei, tratamentul la rece reduce fluxul sanguin în zona lezată, încetinind rata inflamaţiei. Gheaţa poate acţiona ca un anestezic local, reducând mesajele de durere trimise creierului, dar este oare benefică? Mantra pentru tratarea leziunilor sportive este RICE – odihnă, gheaţă, compresie şi înălţare. Terapia opusă – aplicarea căldurii – este de obicei recomandată pentru ameliorarea simptomelor durerii cronice sau a durerii musculare. Unele studii preconizează tratamente alternative cu căldură şi frig, în special pentru sportivii de elită, iar ultima modă pentru fotbaliştii profesionişti este să petreacă până la patru minute după un meci într-o cameră la -15°C, aşa-numita crioterapie. Cea mai mare parte a literaturii ştiinţifice sugerează că nu există dovezi suficiente privind eficacitatea RICE, cel puţin pentru leziuni precum entorsele acute de glezină. „Ca de obicei, poate fi greu să îmbunătăţeşti natura.

Roseată şi umflături

Ruborul sau roşeaţa asociată cu afectarea ţesuturilor în urma unei răniri sau a unei infecţii locale este, de asemenea, cauzată de scurgerea de sânge din capilarele sparte în ţesuturile înconjurătoare. Pe măsură ce leziunile sunt reparate, culoarea se schimbă de la roşu la albastru, apoi la violet, care este caracteristic hemoglobinei, proteina din sânge, atunci când aceasta şi-a pierdut oxigenul. Pe măsură ce această proteină se descompune, ea se transformă în diverse nuanţe de verde, maro şi galben; caleidoscopul jenant al unui ochi „negru”. În ceea ce priveşte efectul tumoral descris de Celsus, acesta nu are nimic de-a face cu cancerul, ci este o consecinţă directă a umflării cauzate de lichidul, sângele şi celulele care din circulaţie. Căldura ajută la recrutarea din ce în ce mai multor celule în zonă. Din fericire, aceste caracteristici ale

inflamaţiei se pierd pe măsură ce ţesutul se vindecă şi revine la calmul status quo-ului, cunoscut sub numele de *homeostazie.*

Având în vedere beneficiile propuse ale puroiului şi inflamaţiei, v-aţi putea întreba dacă ar trebui să stoarceţi sau să incizaţi un furuncul pe vârful nasului atunci când acesta este roşu, umflat şi dureros; cu alte cuvinte, atunci când inflamaţia îşi face treaba. Un furuncul se datorează, de obicei, bacteriei *Staphylococcus aureus* care are acces printr-o tăietură sau printrun folicul de păr. Sfatul oficial este să nu-l deranjezi, deoarece poţi răspândi infecţia. În cazul în care doriţi să arătaţi cât mai bine pentru o întâlnire viitoare, iar furunculul simte că este pe cale să se spargă oricum, atunci un medic îl poate drena pentru dumneavoastră, după aplicarea unui antiseptic, şi poate chiar prescrie antibiotice dacă există riscul răspândirii infecţiei.

Inflamaţia dincolo de Celsus

În cursul inflamatei, pe măsură ce vasele de sânge se umflă şi devin permeabile, acestea permit globulelor albe să emigreze prin pereţii lor în zona de război a ţesutului. Semnalul de alarmă este transmis de mesageri moleculari trimişi din zona afectată. Orice organism infectant este detectat de celulele santinelă rezidente cu receptori sensibili fie la modelele de pe agenţii patogeni invadatori, aşa-numitele modele moleculare asociate agenţilor patogeni (PAMP) din capitolul anterior. Aceste celule eliberează apoi molecule cunoscute sub numele de mediatori inflamatori, cum ar fi histamina, pentru a declanşa reacţii imune şi pentru a determina dilatarea vaselor de sânge. Descoperirea histaminei a fost, ca multe altele în biologie, un accident norocos pentru mintea pregătită. Ea s-a produs după cum urmează.

La începutul anilor 1900, un tânăr om de ştiinţă, Henry

Dale, cerceta o ciupercă cu aspect benign care contamina culturile de cereale, cum ar fi secara. Ciuperca, numită ergot (*Claviceps purpurea*), era considerată a fi o „comoară de medicamente”. Încă din anul 600 î.Hr., se ştia că provoacă femeilor însărcinate „căderea pântecelui şi moartea în pat”. În întreaga Europă se ştia că mâncatul de pâine de secară contaminată cu ergot provoca o senzaţie de arsură intensă la nivelul mâinilor, picioarelor şi membrelor, cunoscută sub denumirea populară de „focul Sfântului Anton”, după călugării din ordinul Sfântului Anton care se pricepeau să trateze această afecţiune. Undeva pe parcurs, s-a descoperit că ergotul poate provoca naşterea, cel puţin atunci când este administrat în doze mici. La o conferinţă din Heidelberg, Dale a auzit de un experiment care arăta că un extract de ergot provoca contracţia unor fâşii de uter izolate de la o pisică. Întors acasă, el a reuşit să izoleze un ingredient activ, care a devenit cunoscut sub numele de histamină. După mai multe experimente, s-a constatat că histamina provoacă dilatarea vaselor de sânge; de asemenea, s-a constatat este eliberată de mastocite în reacţiile alergice (a se vedea capitolul 12). Povestea ergotului, ca şi cea a aspirinei, este una dintre numeroasele căi intrigante de la folclor la biotehnologie [12]

Deteriorarea ţesuturilor activează complementul şi eliberează diverse lipide inflamatorii, unele provenind din membranele unor celule precum macrofagele, neutrofilele şi mastocitele. Unul dintre aceste lipide este acidul gras arahidonic, din care sunt sintetizaţi alţi mediatori inflamatori, precum prostaglandinele şi leucotrienele. Aceste substanţe chimice asigură că inflamaţia este în plină desfăşurare, în timp ce zona infectată este condiţionată pentru reparaţii, controlul daunelor şi eliminarea microbilor dăunători.

Este extrem de important ca germenii din rană să nu se răspândească prin sânge şi, prin urmare, sistemul de coagulare este activat pentru a crea un sigiliu strâns care

să împiedice infecţia să continue. Aceasta este o măsură temporară, iar cheagul este descompus într-un mod controlat după ce pericolul a trecut. Eşecul de coagulare, cunoscut sub numele de hemofilie, este desigur o problemă gravă. Una dintre proteinele esenţiale pentru coagularea sângelui, factorul VIII, este codificată de o genă de pe cromozomul X, astfel încât bărbaţii – care au un singur X împreună cu un cromozom Y – sunt mai predispuşi la lipsa factorului. Factorul VIII circulă în sânge într-o formă inactivă, legat de o altă proteină. Atunci când cele două proteine sunt separate, se declanşează o reacţie în lanţ care duce la formarea cheagului. [1]Factorul VIII purificat din sângele recoltat de la mii de donatori a fost o soluţie salvatoare pentru hemofilici, până când s-a descoperit că câteva loturi conţineau virusul imunodeficienţei umane care provoacă SIDA, cu consecinţe dezastruoase. 13 Ulterior, a fost creată o formă sigură de factor VIII prin exprimarea genei în bacterii – una dintre primele realizări ale ingineriei genetice moderne. Unele persoane nefericite au prea mult factor VIII şi sunt predispuse la tromboză venoasă profundă. Ca şi defectele numeroşilor factori ai complementului, probabil că multe mutaţii ale factorilor de coagulare, cu efecte uşoare, nu sunt diagnosticate.

Umflătura care însoţeşte inflamaţia se datorează producerii unui lichid numit tehnic exudat inflamator acut, dar mai bine cunoscut sub numele de puroi, ceea ce ni se pare destul de dezgustător. Acest lichid este plin de neutrofile recrutate din sânge, gata să măcelărească orice germen. Mai târziu, acestor celule li se alătură monocitele care părăsesc circulaţia şi se transformă în macrofage la sosire, pentru a ajuta la reparaţii. Este greu de imaginat cum se extrag celulele din sânge atunci când acestea circulă mare prin capilare; nu pare fezabilca un joc de bâlci de mare viteză. Se întâmplă după cum urmează. Globulele albe sunt ademenite la locul infecţiei de către mici proteine de semnalizare care reglează traficul celular, stabilind indicatoare pentru ca celulele să se asigure că merg acolo

unde trebuie. Pe măsură ce trec prin capilare, celulele se prind de proteinele fibroase de pe suprafaţa interioară a capilarelor, ceea ce le , şi încep să se rostogolească dea lungul suprafeţei interioare a vasului. Odată supuse, alte proteine mai strânse, precum Velcro-ul celular, le opresc până când sunt forţate să alunece între celulele care căptuşesc pereţii vaselor şi în ţesut. Neutrofilele sunt imigranţi cruciali în primele douăzeci şi patru de ore, deoarece nu numai că sunt experte în a mânca microbi, dar sunt şi bune a-i prinde în reţelele lor elaborate, după cum se menţionează în capitolul 2. După ce s-au strecurat în interiorul ţesutului, celulele intensifică inflamaţia prin secretarea unor valuri de alte citokine mesager şi chemokine. Unele dintre acestea sunt pirogenii care provoacă creşterea temperaturii corporale menţionată anterior. Un efect-cheie al citokinelor inflamatorii este inducerea complementului, precum şi secreţia de către ficat a aşa-numitelor proteine de fază acută. Aceste proteine sporesc fixarea complementului la suprafaţa agentului patogen şi acoperă intruşii ofensatori, etichetându-i pentru a fi mâncaţi. Macrofagele sunt, de asemenea, însărcinate cu o
operaţiune de curăţare, mâncând neutrofilele moarte care împânzesc câmpul de luptă şi coordonând în cele din urmă vindecarea. Puroiul este o consecinţă a acestui vârtej al activităţii imunitare – poate ar trebui învăţăm să-l iubim.

Coagularea stopează pierderea preţiosului nostru sânge vital şi împiedică răspândirea agenţilor patogeni. Aceasta este o funcţie extrem de importantă deoarece, dacă infecţia devine abundentă în circulaţie – cunoscută sub numele de otrăvire a sângelui sau septicemie – poate provoca eliberarea unor cantităţi catastrofale de molecule inflamatorii, declanşând un răspuns sistemic care pune viaţa în pericol, pe măsură ce inflamaţia escaladează în întregul organism. Consecinţele inflamaţiei dezlănţuite, sepsisul, pot fi extrem de grave, ducând la deteriorarea

ţesuturilor şi la insuficienţa organelor. a fost probabil experienţa Madonnei, aşa cum s-a menţionat în capitolul 1. Poate urma şocul septic, deoarece multe vase de sânge se dilată, ducând la pierderea presiunii arteriale şi la coagularea sângelui în capilare. Sepsisul este responsabil pentru 1 din 5 decese la nivel mondial, peste 100 de persoane pe zi în Regatul Unit. Deoarece sepsisul se datorează, de obicei, unei infecţii bacteriene, recunoaşterea timpurie este imperativă pentru a putea începe tratamentul cu antibiotice, deoarece o întârziere de câteva ore poate face diferenţa între viaţă şi moarte. În cazul pierderii barierei protectoare a pielii, cum ar fi în cazul arsurilor grave, de exemplu, orice organism infecţios se poate răspândi rapid dacă nu se iau măsuri prompte. Un sfert din decesele cauzate de sepsis pot fi prevenite prin diagnosticarea la timp, ceea ce nu se întâmplă întotdeauna, deoarece unele simptome, cum ar fi febra, sunt comune infecţiilor virale. Persoanele în vârstă, cele foarte tinere sau cele cu alte probleme de sănătate sunt mai vulnerabile, însă sepsisul poate afecta pe oricine. În mod normal, inflamaţia salvează vieţi, dar, în faţa unor şanse imposibile, răspunsul nostru imunitar devine o responsabilitate.

Martha Mills, în vârstă de paisprezece ani, a murit de şoc septic în spital, după ce a fost tratată pentru o leziune a pancreasului după ce a căzut de pe bicicletă. În timp ce mama sa stătea lângă patul Marthei, aceasta şi-a exprimat îngrijorarea cu privire la deteriorarea stării de sănătate a fiicei sale, îngrijorări care nu au fost urmărite de consultanţii şi medicii de gardă, iar septicemia de care suferea Martha nu a fost recunoscută. Acest caz a condus la Martha's Rule[14], un sistem de escaladare pentru pacienţi şi familii care pot solicita o a doua opinie fără teama de a fi respinşi.

Din fericire, în majoritatea cazurilor, inflamaţia acută este un răspuns pe termen scurt la o infecţie sau la o rană. Unele infecţii încăpăţânate sunt însă greu de eliminat.

Inflamaţia devine atunci dăunătoare, iar puroiul format face parte din problemă.[115] Pacienţii nefericiţi care suferă de pneumonie severă se îneacă literalmente în puroi, iar în cazul difteriei puroiul poate bloca căile respiratorii. Ambele sunt cazuri purulenţă supraexuberantă. Retrag afirmaţia anterioară privind învăţarea de a iubi puroiul.

Unii germeni folosesc trucuri elaborate pentru a evita să fie eliminaţi de inflamaţie. De exemplu, organismele care cauzează tuberculoza, micobacteriile, sunt acoperite cu o capsulă vâscoasă care le protejează de distrugerea de către neutrofile şi macrofage. În faţa acestei situaţii, sistemul imunitar îşi reduce pierderile şi adună bacteriile dăunătoare într-o închisoare numită granulom, o masă tumorală de macrofage înconjurate de limfocite. În centrul granulomului, macrofagele activate fuzionează între ele pentru a forma celule gigantice mari. Mulţi dintre noi avem câteva granuloame în plămâni, unde au fost bacterii sau alte particule străine pe care sistemul imunitar nu este capabil să le elimine. Acestea pot fi detectate pe radiografii ca mărturii ale bătăliilor câştigate anterior şi rareori necesită vreun tratament la persoanele sănătoase şi bine hrănite.

Inflamaţie cronică (rea)

Inflamaţia este esenţială pentru salvarea vieţii, dar, pe lângă septicemie, are şi o altă latură întunecată. În unele cazuri, o leziune sau o infecţie nu este complet rezolvată, ducând la o inflamaţie cronică de lungă durată. În altele, aceasta poate apărea fără o cauză de bază evidentă. Ea poate afecta orice parte corpului. Dacă se află în vasele de sânge – inflamaţie vasculară – poate duce la boli cardiovasculare, cum ar atacul de cord şi accidentul vascular cerebral. Contribuie la bolile neurodegenerative precum Alzheimer şi, atunci când se prelungeşte, ajută şi favorizează dezvoltarea cancerului. Este un factor major în psoriazis şi, după cum şi numele, în bolile inflamatorii

intestinale. Inflamaţia însoţeşte, de asemenea, multe afecţiuni autoimune cronice, cum ar fi artrita reumatoidă şi scleroza multiplă, precum şi unele hipersensibilităţi pe care le vom discuta în capitolele 11 şi 12. Studiile efectuate pe 140 000 de adulţi din Marea Britanie au constatat că până la 43% dintre noi suferă de durere şi oboseală constante din cauza inflamaţiei.
16 Simptomele nedorite ale[5] inflamaţiei pot apărea în urma[5] unei infecţii virale, în unele cazuri, cum ar fi Covidul lung, ani de zile după ce infecţia a dispărut[17].

Care este cauza tuturor acestor suferinţe? Persoanele mai în vârstă dintre noi sunt mai predispuse să suporte ţesuturi uzate şi deteriorate, ca în cazul osteoartritei, unde inflamaţia este declanşată de celulele care mor. Poate să nu existe o infecţie evidentă, dar artileria imunitară continuă să tragă în umbre. Totuşi, inflamaţia cronică care nu se datorează unei infecţii poate apărea la oricine, nu doar la persoanele în vârstă, şi este uneori denumită inflamaţie „para” sau „sterilă”. Se crede că factori precum fumatul şi alimentaţia, precum şi stresul persistent şi lipsa de somn o pot precipita. S-a propus, de asemenea, că stresul vieţii moderne este un factor care duce la para-inflamare[18] şi că acesta este răspândit şi în creştere. Pe lângă faptul că declanşează macrofagele din ţesuturi pentru a induce inflamaţia, stresul favorizează producţia de globule albe de către măduva osoasă, crescând riscul apariţiei cheagurilor de sânge dăunătoare.[19]Un test propus pentru a determina dacă sistemul imunitar al unei persoane este stresat constă în numărarea diferitelor celule dintr-o probă de sânge şi unui dezechilibru în raportul dintre neutrofile şi limfocite[20]Alte cazuri se pot datora expunerii îndelungate la un iritant (cum ar fi un produs chimic industrial), la un corp străin (cum ar fi siliciul), la substanţe săţioase numite lipide oxidate, care provoacă ateroscleroză, la un alergen (ca în astm), la o infecţie criptică cu viermi sau la acid în ulcerul gastric. Persoanele care suferă de inflamaţii persistente se

pot simţi letargice, deoarece acestea solicită resursele energetice ale organismului. După cum vom analiza în capitolul 20, unele dintre consecinţele negative ale inflamaţiei se pot datora excesului de ţesut adipos care precipită o inflamaţie de nivel scăzut, afectând microbiomul intestinal[21].

Piaţa medicamentelor antiinflamatoare pentru afecţiuni cronice este de peste 100 de miliarde de dolari şi este un pilon de bază al unor companii farmaceutice. Există două tipuri principale de medicamente: corticosteroizii şi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Corticosteroizii inhibă sistemul imunitar prin imitarea hormonilor produşi de glandele suprarenale, care se află deasupra rinichilor, în timp ce AINS, cum ar fi aspirina şi ibuprofenul, acţionează asupra multor tipuri de celule din organism pentru a bloca producţia de prostaglandine, principalele motoare ale inflamaţiei.

Multe alte amestecuri sunt comercializate ca agenţi antiinflamatori – inclusiv pielea de banană, despre care se spune că are proprietăţi de vindecare a rănilor – dar majoritatea nu au fost evaluate riguros.22 Dacă pielea de banană nu funcţionează ca pansament, aţi putea încerca să consumaţi, împreună cu o listă de alte alimente presupus antiinflamatoare, precum fructele de pădure şi avocado. Sau aţi putea încerca suplimente, de exemplu tămâie, unul dintre darurile celor trei magi. Din câte îmi dau seama, aceste tratamente sunt în mare parte inofensive la persoanele sănătoase, chiar eficacitatea lor nu a fost dovedită. putea să îmbunătăţim natura şi să accelerăm procesul de reparare cu ajutorul medicamentelor? Ca în cazul oricărui sistem biologic complex, este mult mai uşor să îl distrugem decât să îl îmbunătăţim. Antiinflamatoarele îşi au cu siguranţă utilitatea lor, dar 10% din spitalizările persoanelor în vârstă se datorează reacţiilor adverse la medicamente care pot fi prevenite, provocând hemoragii, infarct miocardic, accident vascular cerebral şi leziuni

renale[23]. Titlul unui articol provocator, „Ce este mai periculos, aspirina sau maşina?”, sintetizează problema utilizării excesive a analgezicelor[24].

Pe scurt, răspunsul tipic al organismului la orice, de la o zgârietură de pisică la călcatul pe o unghie, este inflamaţia; un exerciţiu masiv de coordonare şi cooperare imunitară pentru a răspunde imediat înainte ca infecţia să se instaleze. Răspunsul local din jurul ţesutului rănit luptă pentru a reţine infecţia, recrutând substanţe chimice, proteine şi celule ale sistemului imunitar înnăscut. Inflamaţia acută se ocupă de problemele imediate ale infecţiei cauzate de tăieturile şi vânătăile de zi cu zi. Inflamaţia însoţeşte aproape toate bolile noastre, dar atunci când apare fără o infecţie evidentă, poate provoca ea însăşi durere şi suferinţă.

Tot ceea ce am abordat până acum este cunoscut sub numele de răspuns imunitar *înnăscut.* Configuraţia sa este similară la fiecare dintre noi şi, prin urmare, se spune că este *înnăscută.* După cum vom vedea în continuare, infecţiile mai grave sunt transmise în cele din urmă sistemului *adaptativ,* care mobilizează în acţiune celulele T şi celulele B, generând anticorpi specifici infecţiei respective.

* Patologii folosesc cuvântul „tromb” pentru o leziune în timpul vieţii şi „cheag” pentru după moarte. Acestea pot fi deosebite la microscop, postmortem, prin liniile revelatoare lăsate de curgerea sângelui. Acum ştiţi cum detectivii de la televizor sunt uneori puşi la punct de oameni inteligenţi în halate albe.

1

Aşa cum probabil aţi bănuit, puroiul este şi mai neplăcut. Patologii au o părere proastă despre astfel de lucruri, dar, din fericire pentru sănătatea noastră, nu există nimic din

ceea ce producem atunci când suntem bolnavi care să nu fie demn de studiu.

Un răspuns flexibil

Anticorpii, Sfânta Treime şi DUMNEZEU

Răspunsul imun timpuriu, înnăscut, este similar la fiecare dintre noi. Acesta ţine agenţii patogeni la distanţă timp de câteva zile până când, în cazul în care infecţia persistă, se formează anticorpi ai răspunsului imun adaptiv specifici organismului infectant. Noi exploatăm acest proces prin ingineria anticorpilor monoclonali, producând medicamente minune la comandă.

Cum îţi găseşti partenerul ideal? În zilele noastre, sute de milioane de oameni folosesc aplicaţiile de întâlniri online pentru a încerca să găsească un partener compatibil şi glisează spre stânga pentru a elimina orice persoană considerată nepotrivită. Sistemul nostru imunitar a rezolvat problema găsirii unei compatibilităţi exacte cu un agent patogen folosind un concept similar, doar că are o gamă aproape nelimitată de parteneri. Pentru a produce anticorpi care să se potrivească oricărui antigen pe care l-am putea întâlni, pur şi simplu producem trilioane de prototipuri, fiecare având o structură de bază similară, dar cu o parte aleatorie, variabilă, apoi selectăm mica minoritate care se lipeşte de antigen. Toate celelalte sunt aruncate.

Nu a fost întotdeauna aşa. Cu peste 500 de milioane de ani în urmă, majoritatea speciilor s-au bazat pe setul lor de receptori imuni înnăscuţi, despre care am vorbit în capitolele anterioare, pentru a detecta microbii invadatori, pentru a declanşa inflamaţia şi mecanismele de apărare adecvate. Defectul potenţial al acestui sistem este că, mai devreme sau mai târziu, pe măsură ce microbii suferă mutaţii, aceştia găsesc o modalitate de a evita aceşti

receptori. Această problemă a fost depăşită printr-o revoluţie, în ceea ce a fost numit big bangul evolutiv. 1 Odată cu inventarea fălcilor a apărut o modalitate inovatoare de a face faţă infecţiei cu orice microb. Modul de funcţionare, la care s-a făcut aluzie mai sus, este următorul: în loc să se bazeze pe ritmul glacial al evoluţiei pentru a crea noi receptori înnăscuţi, fiecare individ îşi elaborează propria gamă vastă de receptori în timp real, fiecare dintre aceştia apărând pe suprafaţa unei singure celule albe din sânge de tipul limfocitelor B. Odată declanşate de o potrivire, cele câteva celule cu receptori care, din întâmplare, se leagă în mod specific de microbul invadator se divid rapid şi secretă receptorul respectiv în fluxul sanguin sub forma unui anticorp. În acest fel, cea mai bună potrivire este selectată dintr-o varietate nelimitată de candidaţi, iar restul sunt eliminaţi. În cadrul unei rafinări ulterioare, anticorpii potriviţi sunt modificaţi pentru a se potrivi şi mai bine cu antigenul lor; ei sunt remodelaţi printr-o mică chirurgie plastică moleculară. Un alt avantaj cheie al revoluţiei imunităţii adaptive este că, după ce infecţia este eliminată, unele dintre celulele cu cei mai buni receptori sunt stocate, astfel încât, dacă aceeaşi infecţie revine vreodată, acestea pot fi mobilizate în cel mai scurt . Acesta este principiul memoriei imunologice.

Acest sistem de producere aleatorie a unui număr mare de receptori şi de alegere a celor mai buni pentru rafinare ulterioară este ideal pentru combaterea infecţiilor care evită barierele fixe şi inflexibile ale sistemului imunitar înnăscut. El ridică însă câteva probleme. În primul rând, imunitatea adaptivă este costisitoare din punctul de vedere al resurselor organismului, deoarece sunt necesare gene, organe şi infrastructuri celulare elaborate pentru funcţiona. În al doilea rând, este nevoie de câteva zile pentru a selecta setul de celule cu cei mai buni receptori şi pentru a le creşte numărul. Până atunci, este posibil să fi cedat deja în faţa infecţiei sau chiar să fi murit. Deşi imunitatea adaptivă

este incredibil de puternică, aceasta nu înlocuieşte imunitatea înnăscută. Cele două sisteme funcţionează împreună: imunitatea înnăscută reţine infecţia până când anticorpii corespunzători pot fi produşi.

După cum vă puteţi imagina, pentru ca imunitatea adaptivă să funcţioneze cu o asemenea precizie, este nevoie de multă coordonare şi organizare. Trei tipuri principale de celule funcţionează împreună pentru a forma pilonul central al răspunsului imun adaptiv, cunoscut sub numele colocvial de „sfânta trinitate” a imunologiei: celulele B, celulele T şi celulele prezentatoare de antigen. Atât celulele B, cât şi celulele T (a se vedea capitolul 7) produc repertorii mari de receptori de rearanjare, iar cei cu cei mai potriviţi receptori sunt selectaţi de celulele prezentatoare de antigen. Repertoriile de receptori realizate de limfocitele B şi T sunt complementare, dar distincte. Receptorii celulelor B se leagă de antigen în starea sa nativă, cu alte cuvinte ca parte a unei proteine pliate. În schimb, receptorii celulelor T interacţionează cu un mic fragment peptidic constând dintr-un şir scurt de aminoacizi, legat în canelura unei proteine numite moleculă MHC, care este afişată pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen. Peptida reprezintă doar o parte a proteinei pliate care a fost tăiată în fragmente mici pentru a încăpea în canelura moleculei MHC. În acest sens, peptida acţionează ca un fel de cod de bare – un fragment unic, prezentat ca date reprezentative ale unei proteine mai mari într-o formă lizibilă. Acest capitol se va axa pe celulele B şi anticorpi, următorul pe celulele T, iar capitolul 8 pe MHC.

Atât de mulţi anticorpi, atât de puţine gene

Mai întâi ar trebui să facem un pas înapoi pentru a vedea cum povestea anticorpilor a devenit una dintre cele mai fascinante din biologie. Anticorpii sunt moleculele în formă de Y care se lipesc de germeni sau toxine şi le

neutralizează. Infecţia, sau imunizarea, stimulează producţia de anticorpi, astfel încât să poată fi selectaţi cei specifici unui anumit virus sau antigen. O metodă de imunizare numită vaccinare a fost formalizată în secolul al XlX-lea de un medic de ţară, Edward Jenner, deşi timp de multe decenii mecanismul a rămas obscur şi Jenner nu ştia nimic despre anticorpi. O descoperire importantă a fost făcută în 1890, când cercetătorii au luat ser de la animale imunizate împotriva differiei şi l-au introdus în animale infectate, care au fost ulterior vindecate. Acest lucru a demonstrat că, atunci când o creatură este vaccinată, se elaborează *ceva în sânge* care protejează împotriva cu acelaşi organism.

Aspectul derutant al acestor experimente a fost modul în care anticorpii şi- au dobândit specificitatea, deoarece imunizarea unui animal împotriva difteriei nu l-a protejat de alte boli. Una dintre marile figuri ale ştiinţei medicale de la începutul secolului al XX-lea, Paul Ehrlich, a propus o soluţie. El a sugerat că anticorpii se fixează pe suprafaţa unui organism invadator. El şi-a imaginat că acestea se leagă de anumite structuri în funcţie forma lor, precum o mână într-o mănuşă sau un aşa-numit mecanism „lacăt şi cheie”. El a realizat o diagramă în care anticorpii seamănă cu nişte peştişori, cu cavităţi bucale curbate care mănâncă molecule în formă de cârnaţi de pe suprafaţa bacteriei. Ehrlich a numit-o teoria „lanţului lateral”.

Deşi acestei idei i-au fost dedicate cărţi întregi, nu toată lumea a fost convinsă şi, pe la spatele lui, unii dintre colegii săi au luat-o în derâdere. Ehrlich a propus că o celulă ameninţată elaborează „lanţuri laterale” care se leagă de bacterie sau de toxină, iar ulterior aceste structuri se desprind din celule pentru a deveni anticorpi care circulă în sânge. Aceste idei s-au dovedit a fi corecte doar în măsura în care răspunsul imun la infecţie putea fi explicat prin structuri chimice. În ciuda detractorilor săi, Ehrlich a fost

foarte respectat, deşi mai ales pentru alte progrese ale sale în dezvoltarea unui tratament pentru sifilis.

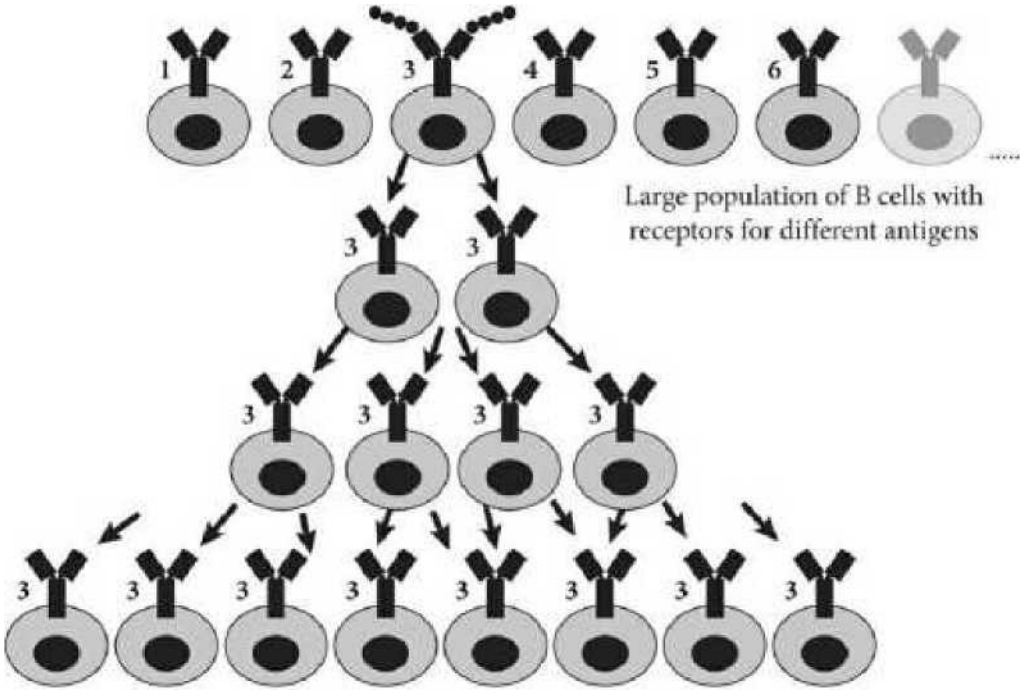
Edward G. Robinson a jucat în filmul din 1940 *Dr Ehrlich's Magic Bullet,* care încerca să explice descoperirea anticorpilor. În adevărata manieră cinematografică, faptele nu au fost lăsate să stea în calea unei poveşti bune, dar, în acelaşi timp, filmul se confruntă cu unele aspecte controversate, nu în ultimul rând faptul că Ehrlich era evreu, iar regimul nazist a încercat să îl elimine din istoria cinematografică. Robinson, el însuşi evreu, a încercat să îl portretizeze pe Ehrlich cât mai fidel posibil, evitând stereotipurile obişnuite de la Hollywood, care îi prezintă pe oamenii de ştiinţă ca pe nişte şmecheri fără emoţii în halate albe, ca să nu mai vorbim de antisemitismul clandestin din acea vreme din centrul cinematografic al Californiei.*

Toţi imunologii s-au întrebat cum poate un singur individ să producă atât de multe structuri care să se poată lega de oricare dintre miliardele de antigene specifice pe care le-ar putea întâlni. Cei mai comuni anticorpi cunoscuţi se leagă de structuri de pe bacterii sau viruşi şi pot fi fabricaţi pentru a se lega de aproape orice altă moleculă cu o formă şi o sarcină, inclusiv proteine, zaharuri, toxine, medicamente şi ADN. Majoritatea oamenilor de ştiinţă au fost convinşi doar cu reticenţă de ideea lui Ehrlich conform căreia proteinele străine trebuie să intre în celulele producătoare de anticorpi şi să acţioneze ca şabloane sau matriţe, din care pot fi produse structuri complementare de anticorpi. Acestea au fost denumite teorii *instructive.* La acea vreme, nici măcar nu se ştia dacă anticorpii sunt proteine. Cea mai bună idee pe care Linus Pauling, laureat a două premii Nobel, a putut-o găsi a fost că anticorpul se înfăşoară cumva în jurul antigenului. Un alt laureat al Premiului Nobel, Joshua Lederberg, este creditat cu o propunere radicală care era mai aproape de adevăr, şi anume că anticorpii diferiţi nu sunt moşteniţi, ci sunt

generaţi în timpul vieţii individului. Cu alte cuvinte, genele care codifică trilioane de proteine diferite nu sunt încorporate în fiecare individ, ci ceea ce se moşteneşte este un kit pentru asamblarea genelor pentru anticorpi. Acest lucru era din ce în ce mai aproape, dar rezolvarea problemei modului în care anticorpii sunt specifici pentru o anumită boală a trebuit să aştepte câteva decenii.

Un pas înainte a venit odată cu realizarea faptului că fiecare celulă B diferită produce anticorpi împotriva unui singur antigen, un concept fundamental în imunologie cunoscut numele de teoria selecţiei clonale. Ceea ce acum ni se pare simplu acea vreme era revoluţionar. Ideea este că suntem capabili să producem anticorpi împotriva tuturor microbilor posibili, nu pentru că fiecare celulă B produce toţi aceşti anticorpi diferiţi, ci pentru că fiecare celulă B produce anticorpi cu o singură şi unică specificitate. La prima vedere, acest lucru pare puţin plauzibil, dar cheia este că fiecare antigen poate fi detectat cu condiţia producerii unui număr foarte mare de celule B diferite. Sistemul nostru imunitar selectează numai acele celule B care produc anticorpii corespunzători, în funcţie de necesităţi, iar aceste celule se înmulţesc pentru a produce clone ale lor. Această idee explică perfect modul în care ar putea funcţiona vaccinarea: prin declanşarea multiplicării doar a acelor câteva celule B, trilioanele de altele, care au receptori specifici pentru antigen. Şi, aşa cum s-a menţionat deja, a sugerat, de asemenea, cum ar putea fi invocată memoria imunologică prin simpla stocare a unora dintre aceste celule B clonate în rezervă pentru o a doua infecţie cu acelaşi organism.

Antigen



Clonal expansion of B cells specific for the antigen

Figura 1: Selecţia clonală. Fiecare celulă B produce un receptor diferit. Dacă un antigen se leagă de receptorul de pe una trilioanele de celule B (aici, celula B 3), ca în cazul unei infecţii sau al unei vaccinări, această celulă este stimulată să se dividă pentru a produce o clonă. Aceste celule devin apoi celule plasmatice, care secretă anticorpi legaţi de receptor, specifici antigenului. Câteva devin celule de memorie şi sunt stocate pentru o întâlnire ulterioară cu acelaşi antigen, principiul vaccinării.

Teoria selecţiei clonale a fost susţinută de un australian, Frank Macfarlane (Mac) Burnet. Imunologia australiană are o reputaţie mondială impresionantă, în mare parte datorită unei decizii îndrăzneţe pe care Burnet a luat-o atunci când a condus Institutul Walter şi Elisa Hall (WeHi) din Melbourne:3 spre dispreţul colegilor săi de la virusologie, în 1957 a decis că institutul ar trebui să treacă de la virologie la imunologie. Burnet a fost un colos ştiinţific, dar, după cum au constatat mulţi laureaţi ai Premiului Nobel, premiul nu face expert în toate domeniile, iar mai târziu în viaţă ar fi

putut fi mai prudent în exprimarea opiniilor sale cu privire la ştiinţă şi umanitate.4 A susţinut eutanasia pentru recidiviştii violenţi şi infanticidul pentru nou-născuţii cu handicap. De asemenea, şi-a înfuriat colegii ştiinţifici afirmând că progresul ştiinţific este pe cale de dispariţie şi că biologia moleculară nu este la aşteptărilor. În această privinţă s-a înşelat amarnic. În ciuda opiniilor sale controversate, moştenirea lui Burnet este foarte respectată[5].

Progresele în biochimie au fost un preludiu, un pas crucial în descoperirea unui mecanism fezabil pentru generarea de anticorpi specifici. Doi cercetători au împărţit Premiul Nobel pentru determinarea structurii anticorpilor: Gerald Edelman din New York şi Rodney Porter din Oxford. Fructele eforturilor lor au arătat că anticorpii sunt compuşi din patru lanţuri proteice, două lanţuri „uşoare” şi două lanţuri „grele”, care sunt de două ori mai lungi decât lanţurile uşoare. Frumuseţea structurii descoperite de Edelman şi Porter constă în faptul că lanţurile grele şi uşoare se combină pentru a forma braţele scurte ale unei molecule în formă de Y, ale cărei vârfuri interacţionează independent cu antigenele ţintă. Trunchiul formei Y este format de celelalte capete ale celor două lanţuri grele, iar acestea determină interacţiunea anticorpului cu receptorii de pe diferite celule.

Structura în formă de Y permite anticorpului să se lipească mai puternic de antigenul său, datorită următorului principiu. Imaginaţi-vă că vreţi să vedeţi cât timp puteţi atârna de o bară orizontală. Cu o singură mână aţi putea reuşi să staţi cam cinci secunde înainte de a renunţa. Cu două mâini, te-ai gândi că ai putea cel puţin să dublezi acest timp şi să reziști timp de zece secunde, nu-i aşa? Dar, pe lângă faptul că împărţiţi sarcina, cu două mâini, aţi putea alterna şi să vă odihniţi fiecare mână în parte, permiţând un timp de aşteptare mult mai lung – aţi putea rezista peste treizeci de secunde. Lipirea unui singur lanţ proteic de altul

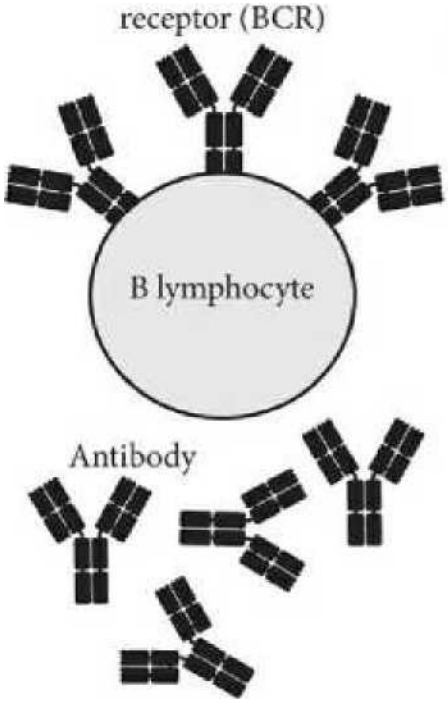
poate fi măsurată şi se numeşte afinitate. În schimb, legarea sporită a mai multor lanţuri, cum ar fi cele două vârfuri ale Y-ului din anticorpi, este aviditatea sa. În cazul anticorpilor, ca în cazul celor două mâini de pe bara orizontală, aviditatea este de obicei mult mai mare decât dublul afinităţii.

Biochimia proteinelor în anii 1950 necesita obţinerea unor cantităţi mari de proteine înainte de a putea fi studiate. Edelman a putut obţine suficiente proteine de anticorpi umani pentru studiile sale de la pacienţii cu un cancer al limfocitelor B, care duce la producerea a miliarde de copii de anticorpi cu o singură specificitate, dintr-o singură clonă a unei celule B. Aceşti anticorpi s-au revărsat în urina pacienţilor, ceea ce a făcut ca purificarea lor să fie destul de simplă. Porter, schimb, a folosit imunoglobuline purificate de la iepuri. El a constatat că acestea s-au rupt în bucăţi precise după tratarea cu o enzimă numită papaină, care provine din fructele de papaya. În urma tratamentului cu papaină, anticorpii s-au divizat în trei fragmente, dintre care două au continuat să se lege de antigenul ţintă, astfel că au fost denumite *fragment de legare la antigen,* sau Fab pe scurt. Celălalt fragment nu se mai lega de antigen, dar la concentraţii mari forma uşor cristale şi a fost denumit de acum înainte *fragment cristalizabil* sau Fc. Cele două fragmente Fab constau fiecare dintr-un lanţ uşor întreg şi un fragment dintrun lanţ greu. Acestea formează cele două ramuri din vârful Y Mult mai târziu, secvenţele anticorpilor au arătat că vârfurile fragmentelor Fab, care se leagă de antigen, au secvenţe diferite în anticorpi diferiţi. Fiecare lanţ greu şi lanţ uşor, dacă este întins pe o linie, conţine trei patch-uri separate de aminoacizi care variază dramatic între diferiţi anticorpi. Atunci când au fost determinate structurile tridimensionale, a fost evident că aceste patch-uri se unesc pentru a forma o platformă cu o formă unică şi o sarcină adecvată pentru legarea la un antigen specific – locul de legare a antigenului.

Institutul din Basel a fost un focar al imunologiei, unic în concepţie. A fost fondat de Paul Sacher, dirijor elveţian şi mecena al artelor şi ştiinţelor, care a convins compania farmaceutică Hoffmann-La Roche să ofere finanţare pentru ca oamenii de ştiinţă să poată lucra fără a fi să se ocupe de administraţie, predare sau redactarea de granturi. Institutul a acţionat ca un teren de antrenament, oferind tinerilor oameni de ştiinţă talentaţi frâu liber pentru a-şi continua ideile. Institutul a atras un flux de vizitatori influenţi şi a devenit cunoscut pentru susţinerea gândirii independente în ştiinţă, precum în artă. Din păcate, a fost dizolvat de o companie cu o misiune mai tradiţională şi orientată spre profit. A fost sursa a trei premii Nobel, dintre care primul a fost câştigat de directorul său, Niels Jerne. Una dintre contribuţiile sale a fost înţelegerea faptului că antigenii nu instruiesc formarea anticorpilor, ci că anticorpii preexistă, ceea ce a condus la ideea că fiecare clonă de celule B produce unul diferit. Jerne l-a inspirat în continuare pe tânărul Tonegawa să descopere mecanismul de generare a diversităţii anticorpilor, care a fost eludat de toată lumea. Având în vedere structura proteică a anticorpilor, următoarea provocare a fost să vedem cum sunt aceştia codificaţi în genele noastre. Se estimează că fiecare dintre noi are peste 100 de miliarde (10^{11}) de anticorpi diferiţi în „repertoriul” său. Deşi genomul uman nu fusese secvenţiat în anii 1970, se considera puţin probabil ca fiecare dintre noi să aibă suficiente gene pentru a codifica atât de multe. Soluţia ingenioasă a naturii la această enigmă a fost descoperită de un tânăr cercetător din Basel, Susumu Tonegawa (a se vedea caseta). Acesta a descoperit că genele imunoglobulinelor sunt formate din mai multe segmente care se rearanjează semi-aleatoriu pe măsură ce celulele B se dezvoltă, într-un proces numit recombinare somatică. Gena pentru lanţul greu conţine până la patruzeci şi şase de regiuni variabile sau V. În fiecare celulă, o regiune V se combină cu una dintre douăzeci şi trei de regiuni de diversitate sau D şi cu una dintre cele şase

regiuni de joncţiune sau J. Ansamblul rezultat al regiunilor V, D şi J are ca rezultat o genă completă a lanţului greu, într-o manieră pick-n-mix. În mod similar, lanţul uşor are posibilitatea de a alege diferite regiuni de ADN. Recombinarea somatică poate genera, în acest fel, 2 milioane de combinaţii de lanţuri grele şi uşoare. Este vorba de o mulţime de anticorpi diferiţi, dar încă departe de trilioanele necesare. Pentru aceasta, există un alt truc.

Surface B cell



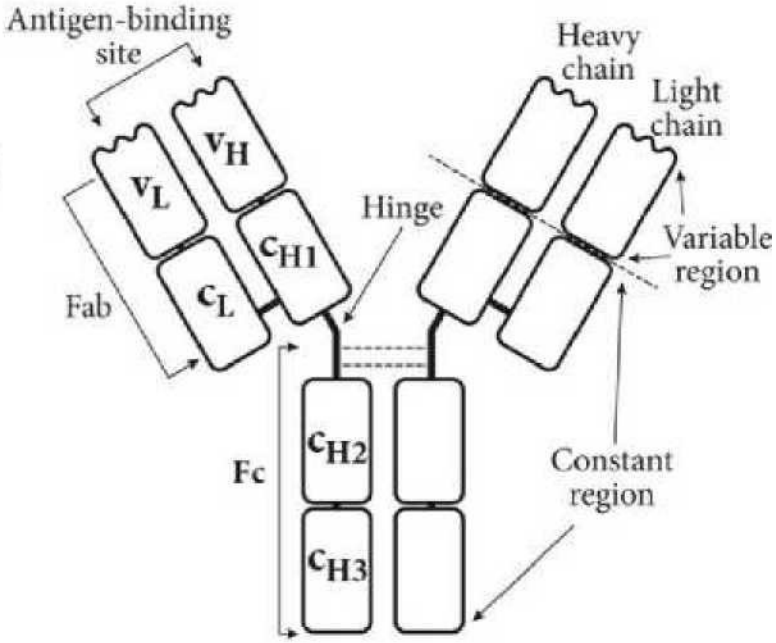


Figura 2 Pe limfocitele B (stânga), receptorul celular B (BCR) în formă de Y produce anticorpi care se leagă de aceleaşi antigene ca şi receptorul. O structură schematică a unui anticorp (dreapta) arată cum acesta este format din două lanţuri grele şi două lanţuri uşoare. Regiunile variabile de la vârfuri se leagă de antigen.

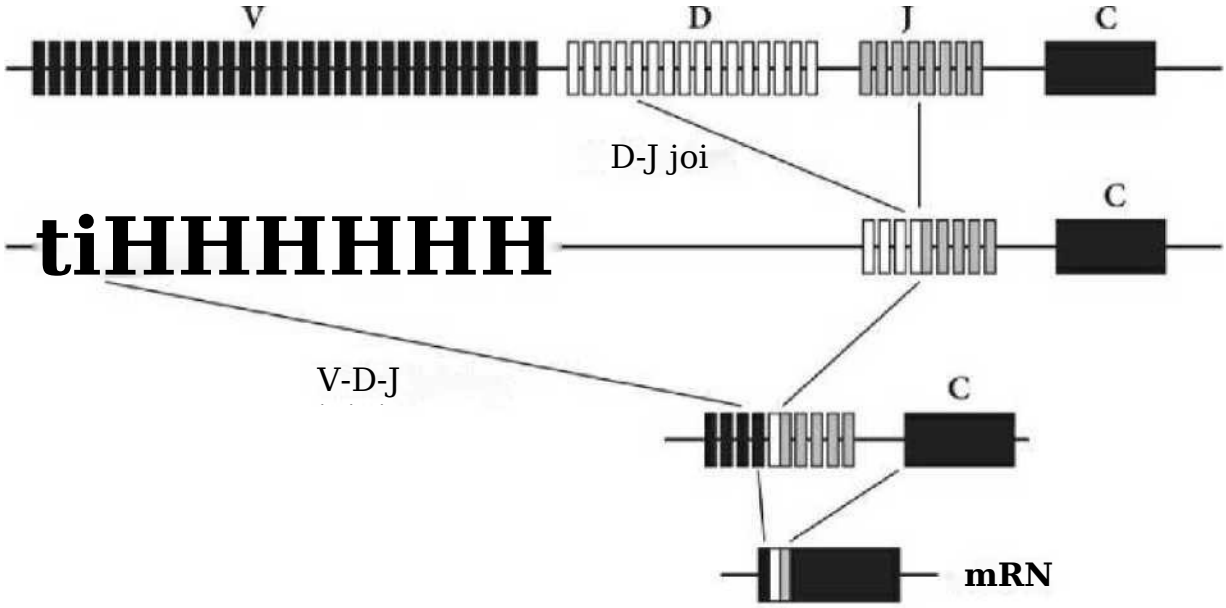


Figura 3: Principiul recombinării somatice, care uneşte segmentele genei anticorpilor V, D şi J pentru a crea multe configuraţii noi de anticorpi. Fiecare combinaţie nouă apoi să codifice secvenţa ARNm, care este citită pentru a produce lanţul proteic al anticorpului.

Dar, înainte de a intra în acest subiect, trebuie să facem un mic ocol pentru a analiza mecanismul de aleatorie a diferitelor regiuni ale genei VDJ. Acest proces este catalizat de două enzime, RAG1 şi RAG2, cu nume care sună ca personajele dintr-o carte pentru copii. Mecanismul poate fi comparat cu divizarea şi crearea de propoziţii alternative cu ajutorul spaţiilor, care pot fi în mod arbitrar xxx şi eee, :

xxxdogxxxcatxxxrabbitxxxharexxxjumped over the eeemooneeesuneeestareeeplaneteee

RAG1 şi RAG2 secvenţe spaţiatoare conservate în genele

imunoglobulinelor, adiacente fragmentelor V, D şi J, astfel încât să ştie exact unde să taie şi să unească. Spaţiatorul pe care îl vizează nu este acelaşi de fiecare dată, astfel încât, în această ilustraţie, în orice caz, un animal diferit ar putea sări metaforic peste un corp ceresc diferit În acest fel, prin amestecare şi potrivire, lanţurile proteice care formează un singur anticorp în fiecare celulă B au oalegerea aleatorie a secvenţelor V, D şi J care sunt cuplate între ele pentru a obţine produsul final. Lanţurile proteice grele şi uşoare ale anticorpilor folosesc ambele un mecanism similar.

Atunci când au fost descoperite genele care codifică enzimele RAG, secvenţele lor păreau a fi diferite de orice alte gene din vertebrate. Acest lucru este neobişnuit, deoarece majoritatea genelor aparţin unei familii de secvenţe care au evoluat printr-un proces duplicare a altor gene, deoarece, atunci când genele se duplică, o copie îşi poate continua funcţia iniţială, dar noua copie este liberă să acumuleze mutaţii şi are astfel posibilitatea de a se diversifica. O a doua surpriză a fost faptul că genele RAG erau flancate de secvenţe cu „repetiţie inversată”, care sunt caracteristice genelor „săritoare”. Acest lucru a sugerat imediat că abilitatea de a amesteca şi potrivi regiuni genetice în anticorpi a apărut prin achiziţia întâmplătoare de secvenţe care au sărit, probabil de la un virus, în una dintre speciile noastre strămoşeşti cu peste 500 de milioane de ani în urmă.

Recombinarea somatică poate avea ca rezultat aproximativ 2 milioane de anticorpi diferiţi, dar sunt necesare alte câteva manipulări pentru a ajunge la un număr de un milion de ori mai mare. De exemplu, există două lanţuri uşoare diferite, numite kappa şi lambda, iar lanţul greu se poate împerechea cu oricare dintre ele. Fiecare tip de lanţ uşor este supus propriului program de îmbinare VDJ. În orice celulă B, gena care codifică lanţul kappa se rearanjează prima şi, dacă aceasta este neproductivă, se rearanjează

gena care codifică lanţul lambda. O cantitate uriaşă de diversitate suplimentară este introdusă prin adăugarea sau sustragerea unui număr mic de baze ADN la gene atunci când joncţiunile sunt realizate de RAG1 şi RAG2. Aceste modificări au potenţialul de a creşte diversitatea generală cu un factor de peste 10 milioane. O diversificare şi mai mare are loc printr-un proces în care mutaţiile punctuale, modificări ale unei singure litere în ADN, sunt împrăştiate aleatoriu în regiunile variabile ale secvenţelor lanţurilor grele şi uşoare. Rezultatul potenţial este o varietate aproape infinită de anticorpi, menţinând în acelaşi timp structura de bază a anticorpilor.

După cum vă puteţi imagina, foarte puţini dintre anticorpii produşi de orice celulă B care trece prin aceste dansuri aleatorii se vor lega de un anumit antigen. Este o loterie, iar marea majoritate va fi inutilă. Selectarea anticorpilor puternici de cei care se leagă slab necesită etape suplimentare. În acest proces, după cum vom vedea mai târziu, într-un alt exemplu de întâlnire imună, celulele B interacţionează cu celulele T, dintre care unele reacţionează cu aceleaşi antigene. Celulele B cu structuri de anticorpi care se leagă cel mai puternic de antigenul pe care şi celula T îl recunoaşte sunt cele care sunt stimulate să se dividă.

Anticorpii au şi mai multe trucuri în mânecă. Printr-o altă mică gimnastică a ADN-ului, aceştia îşi pot schimba porţiunile Fc, tija formei Y, cu altele diferite. Un anumit anticorp îşi poate păstra capacitatea de a se lega de un antigen specific, dar în acelaşi timp poate trece de la a fi legat de suprafaţa celulei B (IgM) la a fi o proteină liberă în sânge (IgG). Sau poate trece la producerea de IgA, frecvent întâlnită în intestin, sau IgE, care este importantă pentru răspunsul la paraziţi şi este implicată în alergie (a se vedea capitolul 12).

Toate aceste manipulări rafinate dezvăluie modul în care

generarea diversităţii, uneori abreviată ca GOD, este realizată prin ceea ce am putea numi semi-aleatorism gestionat, pentru a crea un repertoriu de anticorpi noi din care să se facă selecţia. *Gestionat* deoarece bucăţile aleatorii de secvenţe de anticorpi, deşi mici şi discrete, în combinaţie formează o proteină completă. Un sistem complet aleatoriu, precum maimuţele proverbiale care dactilografiază operele complete ale lui Shakespeare, este de neimaginat, dar prin înlocuirea secţiunilor discrete într-un mod semi- aleatoriu, generarea de anticorpi exploatează caracterul aleatoriu în cadrul unui cadru. Pentru a extinde analogia şi mai mult, maimuţele sau, mai probabil, computerele[16] ar putea avea mai multe şanse de a fi poeţi prin preluarea unei fraze precum (poeţi, priviţi în altă parte acum) „Te voi compara cu o zi de primăvară? Eşti mai frumoasă şi mai răcoroasă” şi înlocuind cuvintele la întâmplare pentru a ajunge la ceva mai sublim.

Anticorpii: noile medicamente minune

Încă de la descoperirea anticorpilor, pe care Ehrlich i-a numit în mod adecvat gloanţe magice, cercetătorii au visat că puterea şi specificitatea acestora ar putea fi manipulate pentru a ţinti direct bolile, prin producerea lor artificială. Dar înainte ca visul să devină realitate, trebuia rezolvată problema cultivării în laborator a unei clone de celule B care să exprime un singur anticorp specific. Cum am putea selecta din miliardele de celule B acea celulă care produce anticorpul dorit, apoi să o clonăm şi să o creştem ca sursă durabilă de anticorpi „monoclonali”.

În anii 1960, ştiam deja cum să fuzionăm celulele pentru a crea hibrizi, în care conţinutul lor este amestecat într-o singură membrană, ca atunci când două bule de săpun se unesc şi devin una. Remarcabil, unele celule hibride sunt viabile şi pot păstra cromozomii ambelor celule parentale. Cesar Milstein, un om de ştiinţă argentinian care lucra la Cambridge (Regatul Unit) în anii 1970, studia tumorile de

celule B, numite mielom, care secretă anticorpi – acelaşi tip de celule pe care Edelman le-a folosit pentru a produce proteine pentru studiile sale privind structura anticorpilor. Milstein a experimentat prin fuziunea celulelor mielomului de şoarece cu celulele B, care au produs molecule hibride de anticorpi din cele două celule parentale. În 1970, el a susţinut un seminar la Institutul din Basel, care l-a inspirat pe un tânăr om de ştiinţă, George Kohler, să se alăture grupului său din Cambridge. Odată instalat în noul său laborator, Kohler a fuzionat celule B din splina de şoarece cu una dintre liniile celulare de mielom ale lui Milstein. Hibrizii rezultaţi preluat multe dintre proprietăţile celulelor parentale: erau nemuritori, la fel ca mielomul, dar unii secretau anticorpi codificaţi de genele din celulele splinei de şoarece. Celulele fuzionate erau suficient de robuste încât celulele hibride individuale puteau fi cultivate pe termen nelimitat ca clone care secretau un singur tip de anticorp cu o singură specificitate, ca o resursă permanentă. Celulele au fost denumite hibridoame7 , iar produsele lor au devenit cunoscute sub denumirea de anticorpi monoclonali.

Kohler şi Milstein au întrebat Consiliul de Cercetare Medicală (MRC), care îi finanţa, despre posibilitatea de a solicita un brevet pentru invenţia lor, dar răspunsul destul de condescendent a fost că ei (MRC) nu puteau prevedea nicio aplicaţie posibilă a descoperirii. Milstein era de şcoală veche. Era un om atrăgător şi fermecător, foarte interesat de cultură. În weekend, lua ultimul tren de la Londra la Cambridge, după un concert sau un spectacol de teatru. Acest argentinian blând îşi dorea ca ştiinţa să fie folosită nu pentru profit, ci în beneficiul tuturor, în special al celor săraci şi dezavantajaţi.

La început, anticorpii monoclonali au fost produşi cu celule de la şoareci imunizaţi. Pe măsură ce şoarecele răspunde la antigen, celulele B sunt recoltate din splina acestuia şi

fuzionate cu celule dintr-o linie celulară de mielom în cultură, pentru a produce hibridomii. Sute de celule hibridom unice sunt apoi distribuite, câte o celulă per puţ, în tăvi de plastic pentru culturi celulare, unde cresc şi se divid. În acest stadiu, celulele hibride sunt delicate şi, pe lângă mediul lichid care conţine toţi nutrienţii de care au nevoie, ele trebuie cultivate cu celule „hrănitoare” – unele benigne – pentru a le stimula să crească. Se prelevează un mic eşantion din fiecare puţ pentru a determina care dintre ele produce anticorpi la antigenul utilizat pentru imunizarea şoarecelui. Aceste hibridome pozitive pot fi extinse în cantităţi mari pentru a purifica anticorpul pe care îl secretă.

Anticorpii monoclonali de şoarece nu sunt ideali pentru terapia umană deoarece provoacă un răspuns imun. Acestea sunt proteine străine, astfel încât noi producem anticorpi împotriva lor, chiar dacă ele însele sunt anticorpi. Pentru a depăşi această problemă, putem utiliza ingineria genetică pentru a-i „umaniza”, astfel încât să fie toleraţi atunci când sunt injectaţi în fluxul sanguin.

În prezent, anticorpii pot fi produşi şi selectaţi în mod artificial prin utilizarea în laborator a unei proceduri gestionate, semi-aleatorii, care imită procedura din natură. Fagii, viruşii care trăiesc în bacterii pe care i-am prezentat în capitolul 3, pot fi modificaţi prin inserarea ADN-ului uman astfel să producă o proteină care este jumătate fag, jumătate umană. În acest fel, secţiunea de anticorp care leagă antigenul poate fi prezentată pe exteriorul fagului sub forma unui anticorp *fals.* O „bibliotecă” de miliarde de astfel de anticorpi poate fi creată prin amestecarea secvenţelor genetice care codifică regiunea variabilă a anticorpilor reali. Pentru a pescui numai anticorpii care se leagă bine de antigenul ţintă, fagii sunt împrăştiaţi pe un vas de plastic acoperit cu antigen. Cei care se leagă se lipesc de antigenul pe farfurie, în timp ce cei care nu se leagă sunt îndepărtaţi prin spălare, într-un proces numit „panning”, un termen

împrumutat de la procedura de căutare a aurului. Substanţele care se leagă sunt apoi reintroduse în gazda lor *E. coli* şi cultivate în număr mare pentru o a doua rundă de „panning”. Procesul poate fi repetat de mai multe ori. În această etapă, câţiva dintre cei mai buni lianţi pot fi mutaţi aleatoriu pentru a obţine o potrivire şi mai bună cu antigenul. După cum s-a explicat mai sus, în cazul nostru, anticorpii sunt supuşi unui proces de *maturizare a afinităţii* în care sunt mutaţi şi apoi sunt cei cu cea mai strânsă potrivire. În mod similar, cele mai bune fragmente de legare dintr-o bibliotecă de afişare a fagilor pot fi diversificate prin mutarea lor aleatorie, apoi produsele sunt reintroduse în alte runde de selecţie pentru a obţine legături şi mai strânse. Procesul pare complicat, dar, la fel ca multe tehnici din biologia moleculară, după o perioadă de dezvoltare minuţioasă, acesta devine în cele din urmă mai mult sau mai puţin obişnuit.

Povestea anticorpilor nu se încheie aici, deoarece continuă să fie îmbunătăţiri. O evoluţie extragerea celor mai buni anticorpi direct de la un pacient uman care răspunde deja la o infecţie, mai degrabă decât de la un şoarece imunizat. O persoană infectată va produce anticorpi utili, aşa că de ce să nu luăm o parte din celulele sale B, să le identificăm pe cele care produc anticorpul dorit şi să le cultivăm? Putem utiliza un virus pentru a imortaliza celulele B specifice omului, făcându-le să se dividă continuu, evitând procesul laborios de fuziune celulară pentru a obţine un hibridom. Secvenţele de ADN pentru anticorpul corespunzător pot fi apoi modificate în continuare, dacă este necesar.

Poate vă întrebaţi: de ce nu putem injecta pur şi simplu anticorpi de la altcineva sau de la un animal care a fost imunizat? La urma , copiii beneficiază de anticorpii mamei lor atunci când aceştia traversează placenta în al treilea trimestru de sarcină şi în laptele matern, în special colostrul produs de o mamă care alăptează în primele câteva zile

după naştere. Unele preparate timpurii de anticorpi au fost într-adevăr realizate din ser de cal, oaie sau iepure. Avantajul imunităţii pasive, aşa cum este numită, este că este disponibilă instantaneu. Ea este încă utilizată pentru aplicaţii urgente, cum ar fi contracararea muşcăturii unui şarpe sau a unui câine turbat. La prima vedere, pare o idee bună, dar nu este lipsită de probleme. Atunci când o doză de ser de cal, de exemplu, este unui pacient uman, sângele acestuia este brusc infuzat cu o cantitate mare de proteine străine. Sistemul imunitar răspunde prin producerea de anticorpi la toate proteinele calului, inclusiv la anticorpii calului. Deoarece anticorpii sunt în formă de Y, ei se pot lega de două antigene, astfel încât formează uşor o reţea de complexe imune. (Pentru a conceptualiza acest lucru, haosul care ar apărea dacă aţi cere sutelor de spectatori la un meci de fotbal să se ţină de mână cu câte doi străini). După o doză de ser de cal, un pacient ar putea avea febră timp de câteva zile sau săptămâni, înainte ca complexele să fie în cele din urmă eliminate. Acest lucru ar putea fi acceptabil pentru a trata o muşcătură de şarpe care pune viaţa în pericol, dar nu este recomandat pentru tratamentele de rutină.

combină funcţia cu specificitatea, anticorpii monoclonali au devenit noile medicamente minune. Sute au fost aprobate pentru tratamentul bolilor imunologice, pentru direcţionarea, blocarea sau stimularea proceselor fiziologice, inclusiv pentru cancer, după cum vom vedea în capitolul 12. Un astfel de anticorp a fost visul predecesorului meu în departamentul de patologie din Cambridge,[1] Hermann Waldman. Ca în cazul multor inovaţii, a fost nevoie de multă perseverenţă şi dedicare înainte ca acesta să fie acceptat; deşi uneori cercetarea este incredibil de interesantă, a fost descrisă şi ca împingerea unei pietricele pe un deal cu nasul. Începând din 1979, obiectivul lui Waldmann a fost să găsească un anticorp care să se lege de celulele T din sânge pentru a suprima

răspunsul imun la transplanturi, astfel încât acestea să fie acceptate de un primitor. El a dezvoltat unul pentru CD52, o moleculă de pe celulele T şi B mature. Acest anticorp a fost denumit Campath-l şi a fost „umanizat”, adică proiectat astfel încât să nu fie recunoscut ca străin de sistemul imunitar al gazdei. Acesta s-a dovedit a fi util în transplant, precum pentru unele tipuri de leucemie. La acea vreme, companiile farmaceutice erau sceptice cu privire la beneficiile anticorpilor monoclonali, încă fixate pe medicamentele chimice de mici dimensiuni, iar majoritatea marilor companii farmaceutice respingeau „produsele biologice”, considerându-le prea complicate. Între timp, Campath-l (redenumit apoi Alemtuzumab)[f] a fost testat în poliartrita reumatoidă pentru a vedea dacă, prin blocarea celulelor limfoide, pacienţii ar obţine o oarecare ameliorare a inflamaţiei. Acesta nu a fost deosebit de eficient, producând câteva efecte secundare, iar sprijinul comercial, esenţial pentru producţia sterilă la scară largă şi pentru studiile clinice, a fost retras. De-a lungul anilor, anticorpul a fost preluat de diverse companii, pentru ca apoi să fie abandonat şi vândut mai departe. Waldmann nu a renunţat. Se bănuia că anticorpul ar putea fi benefic în cazul pacienţilor cu SM, în care celulele T activate atacă tecile de mielină ale neuronilor (capitolul 11). Colegii clinicieni ai lui Waldmann au început o colaborare pentru a injecta anticorpul în pacienţi pentru a le epuiza celulele T şi B, pentru a evita ca acestea să se deplaseze şi să atace neuronii din creier. A fost nevoie de încă un deceniu pentru a cel mai bun moment pentru administrarea anticorpului, care s-a a fi la începutul evoluţiei bolii. Dacă este administrat târziu în evoluţia bolii, inflamaţia este oprită, dar handicapul continuă să progreseze pe măsură ce neuronii, afectaţi mai devreme, se ofilesc. Ca dovadă a succesului medicamentului, jucătorul profesionist de golf Tony Johnstone a fost destul de norocos să participe la un studiu timpuriu, imediat după ce simptomele SM au început să apară. După ce iniţial i s-a spus că nu va mai juca golf

niciodată, SM a lui Tony a fost oprită din faşă 8Campath-l a avut nevoie de treizeci de ani pentru a fi dezvoltat pentru a ajuta pacienţii ca Tony.

În prezent, anticorpii monoclonali reprezintă o afacere mare, estimându-se că în curând vor avea o cotă de piaţă de peste 100 de miliarde de dolari. De la începuturi modeste într-un mic laborator de cercetare, aceşti anticorpi au devenit o poveste de succes, uşurând suferinţa şi vindecând unele forme de cancer. A fost nevoie de un secol de cercetare pentru a trece de la conceptele simple ale lui Ehrlich la stadiul actual al tehnologiei, în care putem imita metodele naturii şi produce laborator un anticorp specific pentru aproape orice componentă biologică. *Gloanţele* sale *magice* s-au ridicat la înălţimea numelui lor. În unele cazuri, acestea pot fi înarmate cu toxine sau substanţe radioactive pentru a abla celulele canceroase. Sau pot funcţiona prin recrutarea complementului sau a celulelor ucigaşe după legare. Alternativ, unii anticorpi pot fi concepuţi pentru a bloca procese, prevenind inflamaţia, ameliorând bolile cronice, după cum vom vedea în capitolul 11. Exploatarea puterii şi specificităţii anticorpilor a fost unul dintre cele mai remarcabile progrese medicale ale secolului trecut.

* Evreilor nu li s-a permis să cumpere o casă în La Jolla, San Diego, acum un centru de excelenţă în cercetare, până în 1964!

* Computerele (şi unii poeţi) generează până acum poezii memorabile, deşi algoritmii lor funcţionează mai bine dacă li se oferă un cadru, un stil recunoscut.

1

Departamentul de patologie din Cambridge este cunoscut şi pentru aşa- numitele teste Coombs, dezvoltate de Robin Coombs, care au fost utilizate pentru monitorizarea cazurilor de anemie.

f Nomenclatura anticorpilor este sistematică: prefixul este un nume de medicament aleatoriu, distinct; substemul indică ţinta (tu pentru tumoră); sursa – h pentru uman, o pentru şoarece; zu pentru umanizat; mab pentru anticorp.

Sergent major

Celule T

Celulele T sunt orchestratorii răspunsului imun adaptiv. Ele poartă pe suprafaţa lor receptori de rearanjare, înrudiţi cu cei de pe celulele B, care detectează antigenele legate de proteine de suprafaţă speciale de pe alte celule, numite molecule MHC. Unele celule T sunt ucigaşe puternice, atacând celulele infectate cu mare precizie. Altele activează imunitatea, se asigură că anticorpii corespunzători sunt produşi şi că macrofagele sunt stimulate.

Fiecare linguriţă de sânge uman conţine peste un milion de celule speciale, celulele T care, atunci când sunt recrutate, intră în luptă atunci când o infecţie se instalează. Celulele T sunt de diferite tipuri. Celulele T ucigaşe sunt de neegalat când vine vorba arme inteligente; ele pot detecta şi o celulă care conţine urme extrem de mici ale unui organism infecţios. Alte celule T, cele ajutătoare, stimulează celulele B să producă anticorpi puternici şi determină macrofagele să înghită organismele. Şi, atunci când infecţia a fost controlată, un alt set de celule T, regulatoarele, anunţă încetarea focului, pentru a evita un măcel inutil.

Celulele T au o putere impresionantă. Spitalul Northwick Park a fost decorul improbabil pentru cel mai dezastruos studiu farmaceutic din era modernă. Aţi fi putut fi iertaţi dacă aţi fi crezut că nimic interesant nu se va întâmpla în acest edificiu de beton banal. Când a fost construit în 1970, întruna din suburbiile Londrei, spitalul a fost conceput pentru a avea *o arhitectură nedeterminată, fără un plan final*. Cel mai notoriu pacient al său a fost generalul Augusto Pinochet, dictatorul chilian în vârstă de 84 de ani, care a fost internat în ianuarie 2000 pentru controale

medicale în timp ce se lupta cu extrădarea pentru crimă şi tortură. Într-o notă mai pozitivă, înainte de a deveni cunoscut în muzica pop, trupei Duran Duran, Simon Le Bon, a păşit pe coridoare ca portar de teatru. Cu toate acestea, notorietatea Northwick Park a fost mai bine stabilită pe 13 martie 2006, în timpul unui

proces de rutină cu medicamente. În această dimineaţă cenuşie, opt voluntari sănătoşi au fost recrutaţi, cu un stimulent de 2 000 de lire sterline fiecare, pentru a participa la ceea ce trebuia să fie un test neexcepţional al unui nou medicament. Într-o cameră de spital utilitară, şase au primit medicamentul intravenos, iar doi au primit un placebo de control. Studiul a fost efectuat „în orb”, astfel încât, la momentul respectiv, cei care au primit placebo nu ştiau cine sunt nici cât de norocoşi au fost. Erau pe cale să afle într-un mod dramatic. La scurt timp după ce au primit injecţia, unii dintre voluntari s-au plâns de dureri de cap, vărsături şi umflături. Din fericire, studiul a avut loc într-un spital, deoarece voluntarii s-au îmbolnăvit atât de repede încât au trebuit să fie transferaţi la secţia de terapie intensivă. Din fericire, toţi au supravieţuit, deşi cei mai grav afectaţi şi-au pierdut degetele de la mâini şi de la picioare. Ce era acest medicament exploziv? Era un anticorp numit TGN1412 care comportamentul celulelor T. Acesta fusese deja testat în condiţii de siguranţă la maimuţele macaque, fără efecte adverse, iar voluntarii umani au primit doar 1/500 din doza maimuţelor. Compania care a dezvoltat anticorpul, o firmă germană numită TeGenero, a crezut, în mod eronat după cum s-a , că acesta va reduce răspunsul celulelor T umane. În schimb, a provocat activarea pe scară largă a acestor celule, care au stimulat apoi o furtună de citokine, un termen potrivit, deşi în acest caz a fost mai degrabă un tsunami. Un ziar tabloid, nu renumit pentru moderarea stilului său de raportare, a trâmbiţat: „Procesul de testare a medicamentului Elephant Man a făcut ca voluntarii să se zvârcolească în agonie şi să vomite înainte

ca sistemul lor imunitar să se prăbuşească şi să sufere de insuficienţă multiplă a organelor”. Veţi fi încântaţi să aflaţi că reglementările care reglementează modul în care se desfăşoară astfel de teste au fost modificate dramatic şi că o serie de alţi anticorpi împotriva celulelor T sunt acum salvatori de vieţi, după cum vom vedea în capitolele următoare.

După cum a arătat studiul TGN1412, celulele T, fie că sunt ucigaşe nemiloase sau ajutătoare puternice, trebuie să fie controlate cu stricteţe. Ele par destul de inocente; celulele T sunt mici celule albe rotunde din sânge, parte a dinastiei limfocitelor. Se numesc celule T pentru că, aşa cum vom vedea, trec organ numit timus pentru a-şi obţine pintenii. Ca şi celulele B, care produc anticorpi, celulele T sunt singurul alt grup de celule din sistemul nostru imunitar care au receptori codificaţi prin rearanjarea genelor, iar fiecare clonă exprimă un singur tip de receptor unic. De asemenea, la fel ca celulele B, celulele T recunosc şi leagă antigenele prin intermediul acestor receptori foarte variabili. Principala funcţie a celulelor B este de a produce anticorpi, dar celulele T au o varietate de roluri, dintre care multe implică interacţiunea cu alte celule.

Celulele T primesc instrucţiuni de la moleculele MHC

După cum s-a menţionat în capitolul anterior, anticorpii recunosc antigenele intacte, care pot fi proteine, carbohidraţi sau lipide prezente pe suprafaţa microbilor, cum ar fi bacteriile sau viruşii. În schimb, receptorul celulelor T este specializat în legarea de fragmente scurte de proteine, peptide care sunt legate de un grup special de proteine de pe suprafaţa tuturor celulelor, moleculele MHC. Pentru celulele T, aceste peptide sunt ca nişte coduri de bare tridimensionale, afişate pe suprafaţa celulei infectate, legate într-o canelură a moleculei MHC, formă în care sunt „prezentate” celulelor T. De fapt, moleculele MHC prezintă

semnale ale infecţiei pentru a fi examinate de celulele T.

Moleculele MHC sunt fabricate dintr-un set de gene grupate într-o regiune a genomului cunoscută sub numele de complexul major de histocompatibilitate. (Acesta este subiectul capitolului următor, dar o scurtă explicaţie este necesară aici). Genele MHC se împart în două tipuri: clasa I şi clasa II.* Moleculele de clasă I şi de clasă II colectează fragmente mici de proteine de la agenţii patogeni şi le semnalizează la suprafaţa celulei, unde sunt prezentate pentru inspecţie de către celulele T. Dacă receptorul de pe celula T recunoaşte fragmentul de peptidă ca provenind de la un invadator străin, acesta intră în acţiune. Proteinele de clasă I sunt specializate în captarea peptidelor provenite de la microbi, cum ar fi viruşii, din interiorul celulei, pe care le prezintă celulelor T ucigaşe, astfel încât acestea elimină celula infectată înainte ca virusul să aibă şansa de a se replica. Proteinele de clasă II, în schimb, se ocupă de proteinele străine care au fost colectate din afara celulei, pe care le prezintă celulelor T ajutătoare. După cum sugerează şi numele lor, aceste celule T ajută alte celule, cum ar fi celulele B, să producă anticorpii corespunzători prin contact de la celulă la celulă, precum şi prin producerea de citokine.

Descoperirea timusului

Având în vedere importanţa celulelor T, imunologii sunt jenaţi că au rămas ignoranţi în privinţa lor atât de mult timp. Până în 1953, ştiam că un număr mare de aceste celule mici erau aruncate constant sânge din limfă, dar credeam că apoi dispăreau. S-a propus chiar ca ele să fie folosite ca hrană pentru alte celule. Celulele T au primit atenţie, până când un tânăr australian, Jacques Miller*, a călătorit la Institutul de Cercetare a Cancerului din Londra pentru a obţine un doctorat, care i-a fost acordat în 1960. La acea vreme, el studia leucemia, despre care credea că începe în timus, micul organ situat între stern şi plămâni (a

nu se confunda cu tiroida, care se află puţin mai sus în gât). El a îndepărtat timusul de la şoarecii nou- născuţi şi a constatat că aceştia au început să piardă în greutate şi s-au îmbolnăvit. Erau incapabili să reziste infecţiilor şi să respingă ţesuturile străine. Concluzia sa a fost că timusul are ceva de-a face cu dezvoltarea sistemului imunitar. În 1966, Miller s-a întors la Melbourne pentru a lucra la Institutul Walter şi Eliza Hall, menţionat în capitolul anterior t El a propus că există două tipuri majore de limfocite: celulele B producătoare de anticorpi din ultimul capitol şi celulele T, numite astfel deoarece trec prin timus, un ţesut fără nicio funcţie cunoscută la acea vreme. Aşadar, Miller a devenit ultima persoană care a descoperit funcţia unui organ uman – cu excepţia cazului în care există alte organe necunoscute bine ascunse în noi. Anunţul său la o întâlnire din 1968 nu a fost bine primit. A declanşat reproşul nedisimulat al unui om de ştiinţă gelos, din vechea gardă, potrivit căruia B şi T erau prima şi ultima literă din „bullshit”1. Ca în cazul multor descoperiri revoluţionare, reacţia iniţială a celor care nu le-au făcut a fost scepticismul. Deşi unii au considerat că Miller merita Premiul Nobel, descoperirea timusului a devenit legată de un alt om de ştiinţă, Robert A. Good. Acesta a fost un pediatru american extrovertit care a făcut legătura între timus şi deficitul de celule T, la puţin timp după publicarea fără ambiguitate experimentală a lui Miller. Unii oameni îi atribuie lui, la fel ca lui Miller, descoperirea funcţiei timusului, însă frauda cu „şoarecele pictat” din laboratorul lui Good (a se vedea capitolul 10) i-a afectat reputaţia şi, întrucât premiul Nobel ar fi trebuit să fie împărţit cu Good, Miller a ratat ocazia.[2]Abia în anii 1970 s-a realizat că celulele T au o serie de roluri distincte în uciderea celulelor infectate şi în ajutarea celulelor B să producă anticorpi.

Experţii culinari pot fi familiarizaţi cu glanda timus. Numele provine din grecescul *thumos* pentru mânie sau suflet, probabil din cauza localizării sale în locul în care ne punem mâna dreaptă deasupra inimii pentru a indica hotărârea. În

unele societăţi, timusul de viţel sau de miel este o delicatesă culinară cunoscută, alături de pancreas, ca turtă dulce. Aceste părţi ale anatomiei, care nu au nimic de-a face cu pâinea, erau cândva populare pe mesele britanicilor, dar de atunci aproape au dispărut. Francezii nu sunt atât de pretenţioşi cu mâncarea lor, iar timusul este foarte apreciat de bucătari şi gurmanzi. Sânii dulci au o textură uşoară şi sunt moi, nu gumoşi dacă sunt uşor prăjiţi. Pacienţii cu sindrom DiGeorge nu au timus funcţional şi suferă de o serie de infecţii. Ei au celule B, dar acestea sunt literalmente „fără ajutor” şi aceşti pacienţi nu au imunitate adaptivă.

Superfamilia Ig

În capitolul anterior, am văzut cum celulele B îşi rearanjează genele pentru a produce o mare varietate de receptori şi anticorpi. De asemenea, receptorii de pe celulele T sunt codificaţi de gene care au multe regiuni diferite care se reunesc în miliarde de combinaţii diferite pentru a produce receptori. Cu toate acestea, receptorii de pe celulele T au o structură mai simplă decât cei de pe celulele B. Ei constau din două lanţuri care seamănă cu partea Fab a unui anticorp, cu alte cuvinte doar partea variabilă. Dar, spre deosebire de anticorpi, aceştia sunt bine ancoraţi la suprafaţa celulei şi nu ajung niciodată să fie secretaţi. Receptorii celulelor T au propriul lor set de gene de rearanjare care sunt diferite ca dimensiune şi aranjament faţă de anticorpi, dar care foarte mult cu părţile comerciale ale anticorpilor. Atunci când apreciem că toate genele trebuie să evolueze în cele din urmă din genele existente printr-un proces de duplicare şi realocare, acest lucru are sens. Receptorii celulelor T şi anticorpii fac parte dintr-o familie de succes, o dinastie, care a apărut prin duplicare, printr-un fel *xeroxare* a genelor. Există sute de proteine cu similitudini cu receptorii şi anticorpii celulelor T şi B, deşi puţine au capacitatea lor rafinată de a se rearanja.

Toate fac parte aşa- numita superfamilie a imunoglobulinelor, sau Ig.*

De ce superfamilia Ig are atât de mult succes încât a dat naştere la atât de multe asemănări? Secretul constă în faptul că coloanele vertebrale ale acestor proteine formează o structură stabilă, dar, în acelaşi timp, alte părţi sunt foarte flexibile. Lanţul polipeptidic, şirul de aminoacizi formează proteina, este pliat pe sine de mai multe ori înainte şi înapoi ca un papion. Şirurile lungi sunt aşezate perfect una lângă alta şi sunt legate, blocate la locul lor, precum mijlocul arcului. Buclele, unde lanţul se răsuceşte pe el însuşi, pot varia cât doresc, dar miezul proteinei rămâne conservat. Diferitele proteine din superfamilia Ig se leagă de o varietate de molecule ţintă prin structurile variabile „plug-and-play” la capetele buclelor. Este uşor de observat cum, în cursul evoluţiei, câteva modificări ale secvenţei polipeptidice de la buclele lanţului ar putea crea un loc de andocare diferit pentru a se fixa pe o nouă ţintă. Nucleul rămâne intact, dar capetele de activitate variază, ca şi cum ai avea o selecţie de accesorii diferite pentru mixerul tău.

O epidemie de notorietate, cauzată de epuizarea celulelor T, a precipitat o conştientizare dură a rolului lor crucial în imunitate. În 1981, Centrul pentru Controlul Bolilor din Atlanta, Georgia (SUA) a observat un grup neobişnuit de infecţii fungice şi virale oportuniste la tinerii din Los Angeles, în rândul comunităţii gay şi al consumatorilor de droguri intravenoase. De asemenea, un cancer rar, sarcomul Kaposi, a început să apară în acest grup, iar medicii au suspectat că aceste boli se datorează unui fel de deficienţă imunitară. Virusul cauzal a fost identificat la Institutul Pasteur din Paris în mai 1983. La sfârşitul acelui an, 1 292 de persoane au murit din cauza a ceea ce a devenit cunoscut sub numele de sindromul imunodeficienţei dobândite sau SIDA. Virusul, denumit virusul imunodeficienţei umane (HIV), s-a răspândit în rândul

partenerilor sexuali, precum şi prin intermediul produselor din sânge contaminate utilizate pentru tratarea hemofiliei şi a beneficiarilor de transfuzii de sânge. În 1985, peste 20 000 de cazuri la nivel mondial, însă până în 2010, 35 de milioane de persoane erau seropozitive pentru virus. În prezent, cea mai mare parte a transmiterii HIV se face pe cale heterosexuală şi sunt afectaţi un număr egal de bărbaţi şi femei. Dezvoltarea inteligentă şi agresivă a medicamentelor împotriva HIV a condus la una dintre cele mai de succes campanii îndreptate împotriva unei boli, iar în prezent majoritatea persoanelor infectate cu HIV, cel puţin în ţările în care medicamentele sunt disponibile, nu ajung să dezvolte SIDA. Virusul utilizează CD4, o proteină care se găseşte în special pe suprafaţa celulelor T helper, pentru a intra în aceste celule. Infecţia cu HIV nu induce SIDA rapid şi, uneori, oamenii se simt relativ bine timp de un deceniu după ce au devenit pozitivi pentru virus, deşi sunt infecţioşi în această perioadă. Initial, virusul este controlat de aşa-numitele celule T citotoxice sau CD8, care omoară celulele T helper infectate cu HIV, dar, în cele din urmă, virusul depăşeşte acest control imunitar şi începe să se reproducă mai extensiv, ducând la moartea unui număr mare de celule T CD4. Pe măsură ce numărul de celule T helper scade, organismul este mai puţin capabil să atace celulele infectate, iar povara virusului creşte. Cu cât celulele T helper sunt mai puţine, cu atât sistemul imunitar devine mai slab. Pentru fiecare zece persoane care au murit de SIDA în 2016, alte optsprezece au fost infectate cu HIV. Influenţa pe largă a celulelor T ajutătoare explică gama devastatoare de infecţii cu bacterii, virusuri, ciuperci şi paraziţi, precum şi de cancere, frecvente la pacienţii HIV/SIDA netrataţi, atunci când celulele lor T ajutătoare sunt epuizate. În ciuda investiţiilor de peste un miliard de dolari, nu există niciun vaccin împotriva HIV. O problemă majoră este faptul că HIV se modifică atât de rapid încât, chiar dacă se produc anticorpi împotriva unei tulpini, apar altele şi scapă.

După cum s-a menţionat mai sus, genele care codifică proteinele din superfamilia de molecule Ig s-au duplicat şi au divergent de-a lungul timpului. Cu toate acestea, evoluţia este un proces lent şi poate dura milioane de ani pentru ca o nouă rudă să apară. Imunoglobulinele şi receptorii celulelor T sunt singurii doi membri ai acestui grup de elită de proteine umane despre care se ştie că ocolesc această problemă, folosind trucul de a „evolua” în interiorul nostru, pe măsură ce se rearanjează pentru a produce secvenţe diferite în celule diferite. La fel ca imunoglobulinele, receptorii celulelor T sunt formaţi din două lanţuri polipeptidice, iar genele care codifică cele două proteine utilizează o schemă de rearanjare similară celei descrise pentru

anticorpii în capitolul anterior, dar pentru celulele T acest lucru are loc în timus. Acestea sunt compuse din numeroase regiuni variabile (V), de diversitate (D) şi de joncţiune (J), care se recombină aleatoriu, cu ajutorul enzimelor RAG1 şi RAG2, pentru a produce un număr mare de receptori diferiţi. Ambele lanţuri polipeptidice suferă aceste rearanjări genetice unice, rezultând că fiecare celulă T are un receptor diferit. Aceste celule T sunt descrise ca fiind naive. Pe parcursul călătoriei lor în timus, organul elimină orice celulă cu receptori care ar putea fi inutilă sau, mai rău, care ar putea ataca ţesuturile sănătoase.

Recunoaşterea din afara celulei este transmisă în interior

Odată ce celulele T au trecut de selecţia de paradă a identităţii în timus, ele sunt libere să patruleze prin sânge, unde doar un mic procent va fi util, restul fiind ignorate şi, în cele din urmă, eliminate. Receptorii lor caută moleculele MHC încărcate cu peptide. Dacă receptorul recunoaşte peptida ca fiind străină, atunci celula T răspunde.

Întrebarea care a nedumerit generaţii întregi de cercetători a fost: cum transmite receptorul informaţiile de la suprafaţa celulei la interiorul acesteia, astfel încât să poată răspunde? Acum ştim că, atunci când receptorul celulei T se leagă de o moleculă MHC cu peptida sa de pe o altă celulă, alte proteine, numite co-receptori, se alătură pentru a declanşa o reacţie în lanţ prin aşa-numitele molecule de „semnalizare” din interiorul celulei, sfârşind prin activarea genelor din nucleu care produc citokine şi determină divizarea celulei T Este remarcabil faptul că, deşi fiecare celulă T poartă aproximativ 20 000 de receptori identici pentru moleculele MHC, implicarea unui număr foarte mic dintre aceşti receptori (estimările variază între 1 şi 10) este suficientă pentru a declanşa acţiunea celulei.3

Cum putem vizualiza celulele care comunică prin intermediul receptorilor lor? Să presupunem că o celulă a fost mărită la dimensiunea unei mingi de fotbal; o proteină medie de pe suprafaţă ar avea o înălţime de numai 0,3 mm - doar vizibilă cu ochiul liber.[4] spus, dacă un receptor ar fi de dimensiunea unui om, suprafaţa celulei ar fi de 10 kilometri pătraţi. Cum este posibil ca molecule atât de mici, cum ar fi molecula MHC care poartă o peptidă în canelura sa şi receptorul său de celule T, să se găsească reciproc, atunci când două celule intră în contact? Pentru a simplifica puţin lucrurile, ne-am putea imagina că celulele se strivesc ca două baloane semiumflate, mai degrabă decât ca mingi de fotbal rigide. Evoluţiile tehnologice continue ne permit să pătrundem în această nano-lume şi ne arată că receptorii de pe suprafeţele celulelor nu sunt distribuiţi la întâmplare, ci sunt grupaţi în grupuri[5]. Ei nu plutesc pur şi simplu în membrana celulei, ci sunt dispuşi sub formă de insule proteice şi sunt organizaţi din interiorul celulei prin intermediul schelelor, astfel încât receptorii şi partenerii lor pot interacţiona la interfaţa dintre cele două baloane. Modul în care se realizează această remarcabilă este misterios, în special atunci când se apreciază că fiecare

celulă T examinează nu doar una, ci în jur de douăzeci de alte celule, ca potenţiale ţinte, în fiecare oră.

Terapii cu celule T

Sensibilitatea şi puterea uluitoare ale celulelor T pot fi folosite în avantajul nostru în atacarea cancerului. O abordare, care generează un mare entuziasm, ia celule T de la un pacient, le creşte în cultură şi apoi le modifică prin introducerea ADN-ului care codifică *receptorii antigenici chimeri,* care sunt concepuţi în laborator pentru a se agăţa în mod specific de celulele tumorale atunci când celulele T sunt injectate înapoi în pacient. Această aşa-numită terapie celulară CAR-T este în prezent utilizată pe scară largă împotriva anumitor tipuri de cancer al celulelor sanguine, cum ar fi leucemiile şi limfoamele. Tratamentul experimental de ultimă oră pentru aceste tipuri de cancer implică o inginerie şi mai sofisticată a celulelor T, de neconceput în urmă cu doar câţiva ani. În prezent, este posibil să se modifice secvenţa de ADN din celulele T pentru a le face să distrugă celulele rătăcitoare cu mare precizie. Spitalul Great Ormond Street din Londra a anunţat recent tratamentul cu succes al unei fete de treisprezece ani, Alyssa, care suferea de creşterea necontrolată a propriilor celule T din cauza unui cancer numit leucemie limfoblastică acută6 . În cazul lui Alyssa, chiar celulele care trebuiau să o protejeze creşteau necontrolat. Echipa a prelevat celule T de la un donator şi, în mod minuţios, a modificat cu precizie secvenţa ADN a acestora, utilizând o tehnică numită editare genetică CRISPR (a se vedea capitolul 18), care modifică fără întrerupere codul genelor în funcţie de necesităţi. Prin efectuarea mai multor astfel de modificări, celulele T au fost proiectate pentru a ucide în mod specific celulele T necinstite ale lui Alyssa, lăsând ţesuturile normale neatinse.

Mai multe tipuri de celule T

Până acum, am menţionat cele două tipuri majore de celule T. În primul rând, celulele T ucigaşe, sau citotoxice, care omoară celulele infectate cu virusuri. Acestea interacţionează în principal cu peptidele prezentate în canelurile moleculelor MHC de clasă I. În al doilea rând, celulele T

„ajutătoare”, mai prietenoase, interacţionează cu celulele B şi macrofagele care prezintă peptide legate în canelurile moleculelor MHC de clasa II.

După zeci de ani de muncă minuţioasă, ideea simplă a celor două tipuri de celule T a devenit mai complexă decât ne-am imaginat iniţial. În prezent, există cel puţin cinci tipuri diferite de celule T ajutătoare cu funcţii diferite. Un tip, celulele T Th1, stimulează macrofagele să înghită şi să ucidă bacteriile şi încurajează producţia de celule T citotoxice. Celulele Th2, în schimb, sunt specializate în tratarea paraziţilor mari din afara celulelor. Ele fac acest lucru provocând celule precum mastocitele să elibereze substanţe care cresc producţia de mucus şi, în unele cazuri, induc vărsături pentru a expulza parazitul (a se vedea capitolul 12). Un al treilea tip de celule T helper, Thi7, stimulează inflamaţia, în special prin activarea neutrofilelor, câinii de atac ai imunităţii, pentru a face faţă infecţiilor bacteriene. Un al patrulea tip, celulele helper foliculare sauTfh, se localizează în ganglionii limfatici, unde ajută celulele Bsă producă anticorpi specifici. În sfârşit, celulele T reglatoare, sau Tregs, suprimă activitatea celulelor T. Acestea sunt diplomaţii; ele pun frână răspunsurilor imunitare şi previn supraactivitatea imunităţii odată ce infecţia a dispărut. Probabil că acţionează prin producerea de citokine care atenuează răspunsul imun şi prin inhibarea interacţiunilor de la celulă la celulă. După cum vom vedea în capitolele următoare, celulele Treg sunt vitale pentru controlul răspunsurilor imunitare supraexuberante în cazul afecţiunilor autoimune şi al alergiilor. Prin înăbuşirea artificială a funcţiei celulelor Treg putem spori răspunsul

imun la cancer.

Atunci când apare o infecţie, există posibilitatea de a alege ce tipuri de celule T sunt stimulate. De exemplu, cea mai bună strategie pentru combaterea infecţiei cu un parazit ar putea fi inducerea celulelor Th2, în timp ce pentru infecţiile bacteriene ar putea fi mai adecvată Th17 sau Th1 dacă bacteriile se află în interiorul celulelor. Tipul de răspuns invocat depinde de natura ameninţării, care poate fi interpretată de receptorii din sistemul înnăscut, cum ar fi TLR menţionaţi în capitolul 4. Celulele rezidente în ţesuturi, numite celule limfoide înnăscute, influenţează, de asemenea, tipul de celulă T care este activată prin secreţia de diverse citokine şi chemokine. Alegerea greşită a răspunsului poate duce la distrugerea ţesuturilor sănătoase, neinfectate, după cum vom discuta mai târziu. Prin analogie cu programele informatice, circumstanţe diferite determină declanşarea unor *algoritmi imunitari* diferiţi, în funcţie de compoziţia şi doza ameninţării. Aşadar, la fel ca sergenţii majori, nu există un singur mod de a conduce apărarea; şmecheria este să ştim care este cel mai adecvat în fiecare situaţie.

Celulele T care îşi rearanjează receptorii sunt o parte fundamentală a imunităţii şi au fost analizate de mii de cercetători timp de decenii, fascinaţi de specificitatea lor rafinată. Dar acestea sunt doar o parte a poveştii. Alte celule T neconvenţionale, mai puţin numeroase, nu au receptori variabili. Rolul acestor celule enigmatice, inclusiv al aşa-numitelor celule yO T, NKT şi MAIT, abia începe să fie apreciat. Vom vizita unele dintre ele mai târziu. În primul rând, trebuie să vedem cum sunt recrutate celulele T convenţionale, specifice unui agent patogen.

* Sau MHC-I sau MHC-II, în funcţie de autor.

* Numele de familie original al lui Miller a fost Meunier. sa a fost scoasă din Shanghai de M16 în timpul celui de-al

Doilea Război Mondial, chiar înainte de a fi arestată de japonezi, deoarece părinţii săi ascunseseră şi repatriaseră piloţi aliaţi doborâţi. Au fost duşi în Australia şi li s-au dat nume noi.

f Sir Gustave (Gus) Nossaldirectorul inspiraţional WEHl pe vremea când Miller lucra acolo, prezintă căldura genială şi strângerea de mână australiană fermă pe care le-ai putea asocia cu personajul fictiv al lui Barry Humphries, Sir Les Patterson, ataşat cultural. Într-adevăr, există zvonuri (nevalidate) potrivit cărora Sir Les a fost modelat după Sir Gus. El este creditat cu furnizarea dovezilor pentru ipoteza selecţiei clonale „o celulă B, un anticorp” menţionată în capitolul 6.

* Se pronunţă „ay-jee” superfamilie, nu „ig” ca în „fig”.

Culegerea de informaţii

Moleculele MHC

Moleculele MHC sunt esenţiale pentru modul în care sistemul imunitar răspunde la o anumită infecţie. Ele prezintă fragmente scurte de organisme infectante pentru a fi detectate de receptorii de pe celulele T, într-o paradă a identităţii, arătând sistemului imunitar că un microb străin este intruziv.

Răspunsul sistemului imunitar este coordonat de proteinele codificate de un grup de gene localizate pe cromozomul uman 6, denumit complexul major de histocompatibilitate sau MHC. Aceste gene, care tind să difere de la o persoană la alta, sunt în mare parte responsabile de răspunsul adecvat la o invazie microbiană. Ele au rolul de a controla nivelul şi tipul răspunsurilor anticorpilor şi celulelor T. A fost nevoie de mulţi ani muncă meticuloasă pentru a înţelege cum fac acest lucru, cunoştinţe care au fost dobândite după multe experimente deconcertante pentru a examina ceea ce sistemul imunitar respinge, cum ar fi ţesutul de la un individ diferit, ca într-un transplant. final, astfel cum s-a menţionat în capitolele anterioare, a fost descoperirea că proteinele MHC sunt ca nişte pensete moleculare care captează fragmente mici de proteine într-o canelură moleculară special creată. Ele afişează fragmentele pe suprafaţa celulelor pentru ca celulele T să verifice dacă provin de la noi sau de la un invadator.

Descoperirea MHC

Povestea MHC s-a derulat pe parcursul a mai mult de jumătate de secol, începuturile sale improbabile depinzând de entuziaşti amatori ai reproducerii şoarecilor în China. 1

La fel ca în cazul diferitelor tulpini de câini, dacă şoarecii sunt încrucişaţi timp de mai multe generaţii, apar caracteristici ciudate. De altfel, acest lucru se poate întâmpla şi la oameni: trăsături neobişnuite, cum ar fi maxilarul habsburgic, au apărut în neamurile regale datorită preferinţei acestora de a selecta rudele apropiate pentru o „bună reproducere”[2]. fantezia pentru şoareci, aşa cum era cunoscută, s-a răspândit din China în Japonia şi a ajuns în Europa cu comercianţii britanici în anii 1800. Britanicii sunt cunoscuţi pentru dragostea lor pentru hobby-uri excentrice, iar entuziaştii au format cluburi specializate în şoareci pentru a se delecta cu această nouă distracţie, în timp ce crescătorii americani au transformat hobby-ul într-o afacere profitabilă, comercianţii oferind spre vânzare o gamă largă de şoareci fantezie: negri, albi, maro, graşi, subţiri, mici, unii cu coada strâmbă. Miss Abbie Lathrop din Grandby, Massachusetts, un furnizor prolific de şoareci consangvinizaţi, şi-a găsit, spre surprinderea ei, clienţi în laboratoarele de cercetare din Boston. Geneticienii, inspiraţi de redescoperirea legilor lui Mendel, erau interesaţi să stabilească dacă aceste legi erau valabile atât pentru animale, cât şi pentru mazăre. În aceeaşi perioadă, începea să se conştientizeze importanţa descoperirii de către Landsteiner a tipurilor de sânge ABO pentru potrivirea donatorilor cu primitorii de transfuzii şi s-a realizat că un sistem similar de potrivire a ţesuturilor ar putea permite transplantul de organe, precum de sânge.

Între timp, şoarecii consangvinizaţi se dovedeau a fi utili pentru studiul cancerului. Pionierii în acest domeniu au făcut remarcabila descoperire că tumorile puteau fi transferate de la un şoarece la altul dacă erau din aceeaşi tulpină, dar erau respinse atunci când erau transferate la şoareci dintr-o tulpină diferită. La Londra, un cercetător pe nume Peter Gorer a descoperit că acest efect se datorează respingerii imunitare. Descoperirile sale au fost în mare parte ignorate, dar nu şi de George Snell de la laboratorul Jackson din Bar Harbor, Maine, un institut care, timp de

mulţi ani, a fost primul port de escală pentru expertiză în ceea ce priveşte tulpinile consangvinizate de şoareci. Snell a decis să încerce să găsească genele responsabile de respingerea tumorii străine. Printr-o reproducere selectivă laborioasă, au putut fi izolate tulpini care prezentau anumite trăsături, iar genele responsabile pentru aceste trăsături au putut fi mapate pe cromozomi. Pentru a face acest lucru, două tulpini diferite – să le numim A şi B – sunt încrucişate, astfel încât descendenţii lor să aibă 50 % gene A şi 50 % gene B. Apoi, fraţii şi surorile care provin din această încrucişare sunt împerecheaţi între ei, iar descendenţii acestei încrucişări sunt încrucişaţi înapoi cu tulpina parentală A. Continuarea împerecherii frate/soră a descendenţilor, urmată de încrucişarea acestor animale cu şoareci A şi selectarea celor cu trăsătura B, timp de douăsprezece sau mai multe generaţii, diluează genele B la fiecare etapă. Urmărind puii de şoareci care au o anumită trăsătură B după fiecare încrucişare, ajungem la şoareci A cu doar o mică parte din cromozomul B, deci cu foarte puţine gene B. Gorer şi Snell au efectuat multe experimente de reproducere de acest gen, urmărind de fiecare dată şoarecii care erau genetic peste 99 % A, dar rămâneau imunologic B. Descendenţii îndepărtaţi erau, în toate sensurile, din tulpina A, cu o singură excepţie esenţială: respingeau transplantul de piele sau tumorile de la şoarecii din tulpina A. Regiunea de gene din tulpina B identificată în cele din urmă ca fiind responsabilă pentru incompatibilitate a fost denumită complexul major de histocompatibilitate, MHC – principala barieră în calea transplantului.

Aceste experimente prodigioase au anunţat multe speranţe pentru înţelegerea şi tratarea cancerului, dar când au fost finalizate, au fost dezamăgitoare. Respingerea tumorilor, observaţia timpurie care a condus la descoperirea MHC la şoareci, nu era o respingere a cancerului în sine, ci pur şi simplu respingerea celulelor unui individ cu un tip de ţesut diferit. Experiment după experiment, atunci când tumorile

au fost transferate de la o tulpină la alta, acestea au fost respinse, dar au rămas cu încăpăţânare atunci când şoarecii donatori şi primitori aveau gene comune pentru aceeaşi regiune MHC. S-a realizat că sistemul imunitar poate să nu recunoască un cancer care se dezvoltă în interiorul unui ţesut propriu, deoarece acesta nu este recunoscut ca fiind străin – este mai degrabă un renegat decât un invadator străin. După această dezamăgire, MHC a fost marginalizat în cercetarea cancerului de către toţi, cu excepţia câtorva cercetători dedicaţi, doar pentru a reveni în centrul atenţiei în secolul XXI, după cum vom vedea în capitolul 15.

Tipuri de ţesuturi umane?

Cercetătorii au simţit că tipurile de ţesuturi specifice indivizilor ar fi de mare importanţă pentru înţelegerea respingerii ţesuturilor de provenienţă străină. Cu toate acestea, la momentul respectiv, ei nu aveau prea multe idei despre cum să procedeze pentru a investiga. Bineînţeles, nu putea exista o consangvinizare deliberată a oamenilor, cel puţin în scopuri experimentale. Cu toate acestea, au fost dezvoltate modalităţi ingenioase de a urmări diferenţele imunologice. Unul dintre principalele progrese a fost constatarea că femeile care au născut mai mulţi copii, femeile multipare, produc din greşeală anticorpi împotriva propriilor urmaşi. În experimentele de laborator, celulele albe din sângele copiilor lor s-au aglomerat atunci când au fost amestecate cu anticorpii mamei lor şi, dacă li s-a adăugat complement, au murit (complementul ucide celulele atunci când anticorpul se leagă de suprafaţa lor – a se vedea capitolul 3). Aceşti anticorpi puteau fi apoi utilizaţi pentru a „tipiza” alţi indivizi pentru compatibilitate în ceea ce a devenit cunoscut sub numele de test de ucidere celulară sau citotoxicitate. Dacă celulele unui individ nu sunt ucise, se consideră că individul respectiv are un tip de ţesut compatibil, cu alte cuvinte un MHC similar. Anticorpii recunoşteau proteine de pe suprafaţa celulelor care variau de la un individ la altul. S-a presupus atunci aceste proteine

sunt codificate de genele din echivalentul uman al MHC al şoarecilor. Şi, la fel ca la şoareci, prin aplicarea testului de ucidere la eşantioane din pedigree uman, cercetătorii au putut urmări cele două seturi de gene MHC la o persoană, unul moştenit de la tată şi unul de la mamă. Într-un alt test, simpla amestecare a globulelor albe de la două persoane într-o farfurie ar putea arăta dacă acestea au MHC- uri diferite – dacă sunt compatibile sau incompatibile – deoarece celulele incompatibile se stimulează reciproc să se dividă. Rezultatele acestui test, cunoscut sub numele de reacţia limfocitelor mixte, corespundeau în mare parte celor obţinute cu anticorpi, dar nu în totalitate, ceea ce sugerează că MHC poate conţine mai multe gene responsabile pentru diferite funcţii. Aceste gene MHC umane sunt adesea denumite gene HLA pentru antigenul leucocitar uman, deoarece au fost descoperite pe celulele albe din sânge, cunoscute sub numele de leucocite.

Un alt fenomen interesant care părea să fie controlat de MHC a fost răspunsul imun după imunizare. De exemplu, atunci când cercetătorii imunizau cobai sau şoareci cu proteine mici, nu toţi aceştia răspundeau prin producerea de anticorpi. Studiind acest efect la animalele consangvinizate, regiunea cromozomială care determina dacă un animal răspunde sau nu s-a dovedit a fi MHC.

În cele din urmă, a devenit clar că unele proteine de pe suprafaţa celulelor, codificate de misterioasa regiune a ADN-ului numită MHC, trebuie să difere între indivizii incompatibili şi că aceste diferenţe pot fi detectate în moduri diferite, dar controlează în general nivelul răspunsului imun. În mod semnificativ, cercetătorii şi clinicienii şi-au dat seama că potrivirea MHC va determina succesul transplanturilor de ţesuturi, la fel cum potrivirea ABO a fost esenţială pentru transfuzia de sânge, numai că potrivirea pentru tipul de ţesut MHC s-a dovedit a fi mult mai complexă decât potrivirea grupelor sanguine.

Investigaţiile privind compatibilitatea ţesuturilor au condus la una dintre cele mai productive iniţiative de colaborare din domeniul cercetării în domeniul sănătăţii.3,4La un prim atelier de lucru, în 1964, douăzeci şi trei de cercetători s-au întâlnit la Universitatea Duke pentru a-şi compara diferitele tehnici de studiere a compatibilităţii ţesuturilor folosind aceleaşi eşantioane de celule şi anticorpi. Rezultatele iniţiale au fost confuze şi cercetătorii s-au retras în laboratoarele lor pentru a se gândi cum şi de ce oamenii diferă atât de mult în ceea ce priveşte tipurile lor de ţesuturi. La început, părea că aproape nimeni, în afară de rudele apropiate, nu avea proteine MHC în comun. Un al doilea atelier, desfăşurat anul următor la Leiden, în Olanda, a reunit un panel mai mare de celule de la patruzeci şi cinci de persoane. De data aceasta, câteva dintre tipurile de ţesuturi identificate la nivel local au părut a fi comune altor laboratoare, ceea ce indică faptul că au descoperit ceva. Treptat, atelierele au captat imaginaţia unui număr tot mai mare de oameni de ştiinţă. S-a constatat că, indiferent tehnica utilizată, fie testul de citotoxicitate, fie reacţia limfocitelor mixte, rezultatele erau în concordanţă cu un grup de gene dintr-o regiune a cromozomului 6, MHC, care controlau o anumită formă potrivire a ţesuturilor la om, la fel cum fac genele echivalente la şoareci. Cu alte cuvinte, genele MHC erau responsabile de diferenţele imunologice majore dintre oameni. Toate acestea au fost realizate înainte de clonarea şi secvenţierea genelor, astfel încât cercetătorii nu puteau decât să-şi imagineze misterul, cutia neagră, a ceea ce în ţesuturile noastre ar putea controla imunitatea şi preveni transplanturile.

Între timp, un grup din Los Angeles condus de Paul Terasaki a realizat un progres tehnic major. La acea vreme, anticorpii* erau bunuri preţioase, preparate de la femei multipare; adesea nu era suficient pentru ca fiecare laborator să poată efectua toate testele necesare. Astfel,

Terasaki a decis să miniaturizeze testul de citotoxicitate prin crearea unor plăci speciale din plastic translucid cu şaizeci de godeuri minuscule, fiecare conţinând doar o picătură de lichid mărimea unui vârf de ac. Cu ajutorul unei seringi speciale, câteva celule de testare au putut fi adăugate în fiecare puţ sub o picătură de ulei pentru a preveni evaporarea. Apoi, anticorpul a fost adăugat în puţ împreună cu o cantitate de complement. După efectuarea testului, celulele au fost colorate cu un colorant vital care distinge celulele vii de cele moarte la microscop. Placa de microcitotoxicitate Terasaki a schimbat regulile jocului şi a fost utilizată de toate laboratoarele de tipizare a ţesuturilor din lume până când a fost înlocuită de secvenţierea ADN pentru determinarea tipului de ţesut.

Tatăl lui Paul Terasaki avea o cofetărie în Little Tokyo, iar tânărului Paul îi mergea bine până la bombardamentul japonez de la Pearl Harbor. În februarie 1942, preşedintele Franklin D. Roosevelt a semnat un ordin executiv de relocare a populaţiei japoneze, iar Terasaki, în vârstă de 12 ani, şi-a petrecut primii ani într-un de detenţie. A terminat liceul în Chicago şi a fost încurajat de părinţii săi să urmeze medicina. S-a mutat la UCLA pentru a-şi termina studiile de licenţă şi s-a alăturat Departamentului de Chirurgie de acolo. O poziţie postdoctorală cu Peter Medawar, pionierul transplantului, i-a consolidat interesul pentru imunologie. Odată cu inventarea plăcii sale de microcitotoxicitate, Terasaki a devenit cunoscut şi admirat în întreaga lume. Era generos, modest şi accesibil, cu un simţ al umorului şi un zâmbet contagios, precum şi o înclinaţie pentru fast-food şi îngheţată. Se spune că, în 1996, Frank Sinatra l-a întrebat dacă are un leac pentru mahmureală, în timpul unei ceremonii de premiere la UCLA. Terasaki a fost un om de ştiinţă onest şi conştiincios, dar adesea sprijinul pentru ştiinţă este nestatornic şi nu respectă întotdeauna astfel de calităţi. Când, în interesul unei transparenţe complete, a raportat că unele dintre datele sale nu susţineau pe deplin

necesitatea compatibilizării ţesuturilor pentru transplantul renal, laboratorul său şi-a pierdut finanţarea! Uneori mă refer la acest episod atunci când vorbesc cu tineri cercetători care se află în situaţia sa, pentru a-i încuraja să persevereze în adversitate. Este nevoie de multă hotărâre atunci când finanţarea este retrasă, ceea ce se întâmplă ocazional chiar şi unora dintre cele mai bune laboratoare.5

Tipizarea ţesuturilor prin secvenţierea ADN

Atelierele de compatibilitate tisulară au continuat să inoveze metodele de tipizare a ţesuturilor pentru a ajuta la înţelegerea funcţiei întregii diversităţi asociate cu MHC. În cele din urmă, regiunea MHC a cedat revoluţiei secvenţierii şi clonării ADN (a se vedea caseta următoare) şi o mare parte din confuzie a fost înlăturată. În loc să se găsească sute de gene MHC, toate fenomenele imunologice pe care cercetătorii le-au analizat ani de zile s-au la doar câteva. Natura este cu siguranţă de neegalat în crearea complexităţii din simplitate. Secvenţele de gene cheie erau legate între ele într-o oarecare măsură şi formau două seturi, fiecare având trei gene principale: MHC clasa I şi MHC clasa II. După cum era de aşteptat, secvenţele genei MHC diferă de la un individ la altul, dar, în mod ciudat, diferenţele par să fie dispersate într-un model destul de aleatoriu. Secvenţa de litere de pe piatra Rosetta MHC era la îndemâna tuturor, dar nimeni nu ştia încă ce înseamnă.

În prezent, secvenţierea ADN este automatizată, însă în anii 1980 metoda preferată era o procedură manuală dezvoltată de Fred Sanger în Cambridge. În cadrul acestei operaţiuni destul de greoaie, fragmentele radioactive de ADN erau separate în funcţie de dimensiune pe un gel lung şi subţire, intercalat între două plăci de sticlă, prin aplicarea unei diferenţe de tensiune între partea superioară şi cea inferioară a plăcilor. Fragmentele separate au fost apoi revelate pe o bucată de peliculă fotografică aplicată pe gelul uscat pentru a descoperi secvenţa reprezentată de

cele patru benzi A, G, C sau T de pe peliculă. Anterior, determinarea secvenţei de aminoacizi a unei proteine dura ani de zile, iar secvenţierea ADN-ului a revoluţionat imunologia: odată ce ADN-ul care codifică o proteină era cunoscut, traducerea sa în aminoacizi devenea mai uşoară decât răsfoirea unui dicţionar de limbi străine. Aceasta este

să ne gândim că, deşi ne place să romanţăm înţelegerea ştiinţifică ca provenind din gândirea creativă a unor minţi strălucite, şi o parte din ea este aşa, destul de des salturi masive înainte sunt pur şi simplu facilitate de dezvoltarea unor noi tehnici puternice, cum ar fi secvenţierea ADN-ului.

Succesul transplantului de măduvă osoasă şi de rinichi depinde potrivirea ţesuturilor donatorului şi receptorului în funcţie de proteinele lor MHC (a se vedea capitolul 13). Laboratoarele de tipizare a ţesuturilor, ca şi băncile de sânge, se află în general la graniţa dintre cercetare şi serviciile spitaliceşti.

Acestea trebuie să fie foarte atente cu rezultatele lor, deoarece viaţa cuiva poate depinde de ele, iar tipizarea trebuie gestionată strict, până la obsesie. Cât de conştiincioase sunt aceste laboratoare a devenit clar după apariţia secvenţierii ADN. După cum s-a menţionat, în trecut se foloseau panouri de anticorpi preţioşi, proveniţi de la femei multipare, pentru a urmări numeroasele tipuri diferite de ţesuturi. Pentru a lua doar una dintre genele MHC de clasa I, numită HLA-A, de exemplu, există sute de versiuni diferite ale acestei gene şi, deoarece toţi avem două seturi de cromozomi, unul de la fiecare părinteputem moşteni două versiuni diferite. Eu am versiunile HLA-A1 şi HLA-A3, de exemplu. La fel, pentru o altă genă de clasă I, HLA-B: am două versiuni de HLA-B care, cel mai probabil, diferă de a dumneavoastră, şi aşa mai departe pentru alte gene din MHC. Laboratoarele de transplant de măduvă osoasă, care se ocupă de leucemia la copii, menţin baze de date mari de donatori cu tipuri specifice de ţesuturi. Atunci

când sutele de tipuri de ţesuturi identificate de aceste laboratoare, folosind teste rudimentare de citotoxicitate, au fost comparate cu precizia secvenţelor ADN, acestea s-au potrivit perfect! Tipografii de ţesuturi ar trebui sărbătoriţi pentru dedicarea lor extremă pentru precizie.

Pe lângă potrivirea ţesuturilor pentru transplanturi, tipizarea ţesuturilor joacă un rol util şi în diagnostic. La atelierul de compatibilitate a ţesuturilor din 1967, cineva a observat că persoanele cu boala Hodgkin, un tip de cancer al sângelui care începe în sistemul limfatic, aveau tendinţa de a avea un anumit tip de ţesut. Apoi, în 1973, s-a raportat că 90 % dintre pacienţii cu un tip de artrită a coloanei vertebrale, numită spondilită anchilozantă, aveau versiunea HLA-B27 a genei HLA-B, care este prezentă doar la câteva procente dintre persoanele neafectate. Prin urmare, dacă cineva se prezintă la clinică cu o problemă gravă la spate, descoperirea tipului său de ţesut ca HLA-B27 ar fi un indiciu pentru diagnosticarea spondilitei anchilozante. De atunci, s-a constatat că multe alte boli sunt asociate cu diferite tipuri de ţesut, inclusiv afecţiuni autoimune precum diabetul de tip 1 şi artrita reumatoidă. Se pare că aproape toate, dacă nu chiar toate cele peste o sută de boli autoimune sunt asociate, într-o anumită măsură, cu diferenţe ale MHC4 , aspect pe care îl vom analiza în detaliu în capitolul 11.

Descoperirea rolului moleculelor MHC

Cercetătorii îşi pot petrece viaţa examinând un singur set de gene sau proteine. Toate acestea sunt fascinante şi este captivant să colectezi informaţii despre ele, secvenţele lor, ţesuturile în care sunt exprimate, locul în care sunt exprimate în celulă şi relaţia lor cu boala. Se pot colecta multe date în fel, dar alţi oameni de ştiinţă ar putea spune că este vorba doar de „colectarea de timbre”, dacă nu se cunoaşte funcţia genei sau a proteinei. Aceasta a fost o critică adusă cercetătorilor care studiază MHC. S-a

descoperit că această regiune a ADN-ului nostru conţine gene care codifică proteine exprimate pe suprafaţa celulelor, proteine care tind să difere de la o persoană la alta, care influenţează nivelul răspunsului imunitar, producţia de anticorpi, succesul transplantului şi susceptibilitatea la boli. Însă marile întrebări din anii 1980 se la ce făceau şi cum funcţionau.[5]

O descoperire importantă a avut loc atunci când un cercetător elveţian, Rolf Zinkernagel, a început să lucreze cu Peter Doherty, un chirurg veterinar australian, în Canberra, Australia. Aceştia au descoperit încă un fenomen controlat de proteinele MHC, care s-a dovedit esenţial pentru înţelegerea activităţii acestora. Zinkernagel şi Doherty au descoperit că celulele T ar ucide celulele infectate cu un virus numai dacă acestea provin de la un şoarece cu acelaşi tip de ţesut. Celulele provenite de la un şoarece cu un tip de ţesut diferit nu erau afectate, chiar dacă erau infectate cu aceeaşi tulpină de virus. Dimpotrivă, aceleaşi celule T au ignorat celulele provenite de la un şoarece chiar şi cu acelaşi tip de ţesut, dacă acestea erau infectate cu un virus diferit. Cu alte cuvinte, celulele T au nevoie de un microb specific *şi* de molecule MHC „proprii” specifice pentru a răspunde la o infecţie. Pornind de la această descoperire, Zinkernagel şi Doherty au formulat ideea că recunoaşterea virusului de către celulele T era, în cuvintele lor, „restricţionată” de tipul MHC al donatorului de celule T. O explicaţie pentru această restricţie MHC a fost că un receptor de pe celulele T recunoaşte o moleculă MHC care a fost modificată de infecţia cu virus. O altă explicaţie ar fi aceea că celulele T recunosc o combinaţie de virus şi moleculă MHC. Acest lucru a fost dificil de imaginat, deoarece s-a confirmat curând că alţi viruşi, inclusiv virusul gripei umane, au fost recunoscuţi în combinaţie cu moleculele MHC. Viruşii, deşi mici, produc proteine de mai multe dimensiuni diferite, deci cum ar putea receptorii de pe celulele T să fie suficient de versatili

pentru a se lega de o moleculă MHC şi de o altă proteină de dimensiuni diferite? Ar fi ca şi cum ai ţine în acelaşi timp un creion şi un măr în dinţi. O soluţie tentantă la această problemă a venit din experimentele care au arătat că celulele T recunosc fragmente de virusuri, nu proteine virale întregi, iar aceste fragmente sunt asociate cu proteine MHC. Unii au considerat această idee absurdă, iar unii cercetători s-au opus vehement în cadrul conferinţelor.

Această problemă putea fi rezolvată numai dacă se ştia cum arată o moleculă MHC în trei dimensiuni. Rezolvarea acestei structuri presupune purificarea unei cantităţi suficiente de proteină pentru a obţine un cristal şi interpretarea modelelor de difracţie obţinute prin bombardarea acestuia cu raze X (aşa cum este descris în capitolul 4). În mod remarcabil, această provocare formidabilă a fost realizată de o doctorandă hotărâtă, Pamela Bjorkman, al cărei laborator a petrecut ani de zile purificând suficientă proteină MHC de un singur tip din celule cultivate pentru a obţine un cristal. Cumulativ, au extras proteina dintr-un număr de celule echivalent cu cel al unei fiinţe umane întregi!

După opt ani de eforturi, Bjorkman a publicat prima structură cristalină a unei molecule MHC de clasa I, HLA-A2, în 1987. Într-o clipă, zeci de ani de mister au dispărut, deoarece funcţia moleculelor MHC, modul în care acestea funcţionează, a devenit evident. Partea cea mai exterioară moleculei MHC, în care se fixează receptorul celulei T, are o canelură adâncă de dimensiunea perfectă pentru a găzdui o peptidă cu o lungime de doar nouă aminoacizi. Receptorul de pe celula T se leagă de un complex al moleculei MHC cu peptida fixată în canelura sa. Molecula MHC conţine peptide derivate din proteinele microbului şi le prezintă receptorului celulei T, pentru a vedea dacă sunt recunoscute ca fiind proprii sau străine; este ca şi cum codul de bare al microbului ar fi prezentat scanerului celulei T.

Molecula MHC pune o întrebare celulelor T: recunoaşteţi această peptidă pe care o prezint ca făcând parte din corpul meu sau este ceva nou?

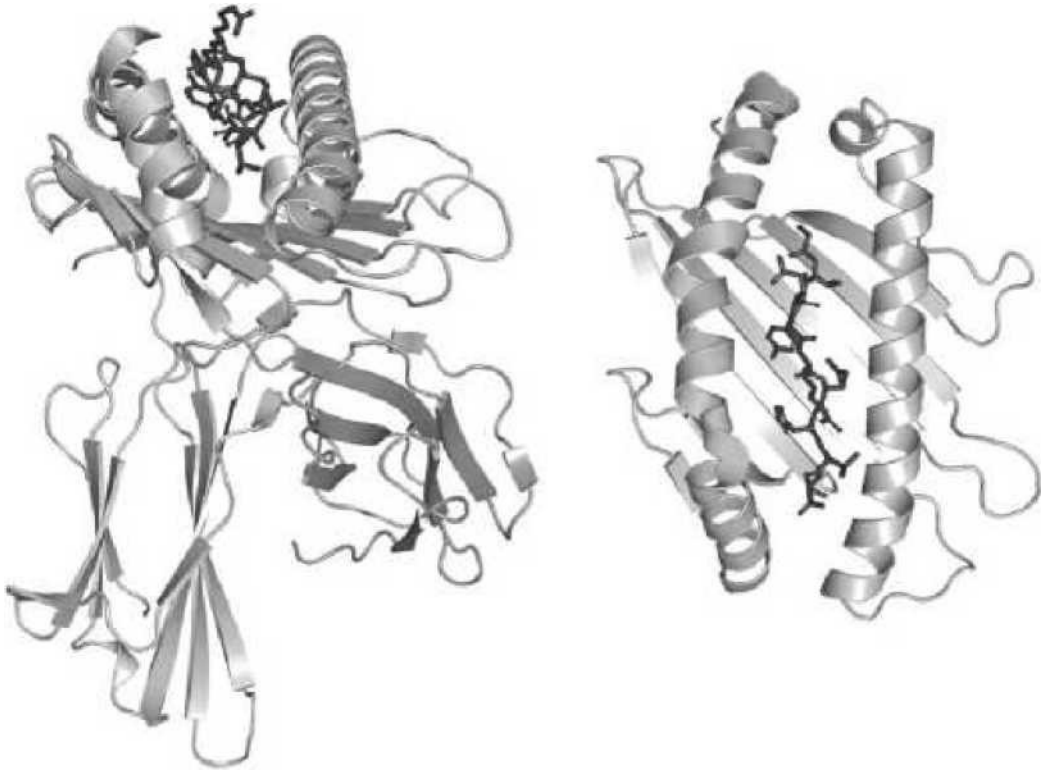


Figura 4: Structura unei molecule MHC clasa I. Vederea laterală (stânga) arată canelura din partea superioară, cu peptida legată în negru. În dreapta este imaginea pe care o vede receptorul celulelor T; din nou cu peptida legată în canelura moleculei. În aceste imagini, molecula de clasa I este reprezentată doar de coloana vertebrală, scheletul său. Aceasta este structura de bază a tuturor moleculelor MHC de clasa I, dar ele diferă în ceea ce priveşte secvenţa de aminoacizi care formează canelura şi fiecare, HLA-A1 sau HLA-A2, de exemplu, leagă o gamă diferită de peptide.

Canelura din molecula MHC pare atât de potrivită scopului, atât de perfectă încât pare aproape „proiectată” pentru funcţia sa. Totuşi, nu sugerez că este un exemplu de design inteligent! A fost descrisă grosolan ca un grătar BBQ cu doi cârnaţi, cu loc pentru un al treilea cârnat, peptida,

intercalat în mijloc. În structuri model mai rafinate, partea superioară, unde se fixează celula T, arată mai mult ca o scoică ţine peptida în fălci.

Frumuseţea structurii moleculei MHC continuă să fascineze pe măsură ce este examinată fiecare nouă variantă. Aceasta are o proprietate rar întâlnită în biologie: se leagă strâns, dar de o gamă largă de peptide provenite de la virusuri diferite; cu alte cuvinte, legătura sa combină *afinitatea ridicată* cu *specificitatea scăzută.* Acest lucru se realizează prin ancorarea doar a câtorva dintre cei nouă aminoacizi care alcătuiesc peptida, de obicei cei din apropierea extremităţilor, lăsându-i pe cei din mijloc să se ridice spre receptorul celulelor T Cu alte cuvinte, unii aminoacizi din şir sunt scufundaţi în buzunare din molecula MHC, astfel încât peptida nu poate scăpa cu uşurinţă, dar ceilalţi sunt vizibili. Receptorul celulelor T are nevoie doar de partea cea mai exterioară a moleculei MHC, cu peptida sa legată, pentru recunoaştere, în acelaşi mod în care putem recunoaşte un sandviş cu şuncă sau cu brânză din magazin doar privindu-l pe o parte.

Un experiment remarcabil care confirmă acest aranjament al moleculei MHC cu peptida sa legată a fost realizat de un alt tânăr cercetător. Atunci când îşi căuta un proiect de doctorat, Hans-Georg Rammensee s-a dus la şeful laboratorului din Tübingen şi l-a întrebat dacă ar putea purifica molecule HLA specifice din celule, să extragă peptidele şi să le secvenţieze. Şeful său i-a spus că este evident că acest lucru nu va funcţiona niciodată, deoarece va găsi o supă de alfabet indescifrabilă de secvenţe peptidice foarte diferite. Tehnica de secvenţiere a peptidelor începe de la un capăt şi mestecă fiecare aminoacid unul câte unul, astfel încât, într-un amestec de peptide, fiecare pas ar produce un sortiment, deoarece fiecare moleculă MHC dintr-o celulă ar colecta multe peptide diferite. În spiritul studenţilor aventuroşi de pretutindeni, Hans-Georg a decis să îşi ignore şeful şi să

facă experimentul oricum. Spre marea sa satisfacţie, experimentul său a funcţionat: unii dintre paşii de secvenţiere au dat un singur aminoacid, astfel încât peptidele au fost descifrabile, într-o oarecare măsură. Pentru a demonstra cum funcţionează acest lucru, trebuie să vă imaginaţi o maşină de scris de modă veche. Dacă tastaţi aceste cuvinte din nouă litere unul altul pe hârtia imaginară: ABDICATES;ACOUSTICS; ADHESIVES; AFFLUENTS; AIRBRAKES – poziţiile 2-8 vor arăta foarte dezordonat, dar poziţiile 1 şi 9 vor rămâne perfect clare, cu sau fără un pic de alunecare panglicii maşinii de scris. În peptidă, aminoacizii conservaţi sunt ancorele; ei sunt legaţi în buzunare canelura MHC. Aminoacizii din alte poziţii pot varia. În acest fel, fiecare moleculă MHC este capabilă să se lege de peptide provenite de la mulţi microbi, având nevoie doar de câteva reziduuri de ancoră, cu structura şi sarcina corespunzătoare, pe care să se agaţe, iar restul pot rămâne în afară pentru a fi scanate de receptorul pe celula T. Fiecare moleculă MHC cu o specificitate distinctă (HLA-A1 sau HLA-A2, de exemplu) are propriile caracteristici, propriul set distinctiv de buzunare, astfel încât leagă un set diferit de peptide. Şanţul nu este un canal neted, are adâncituri, colţuri şi crăpături, care găzduiesc aminoacizi de diferite forme şi grade de încărcare pozitivă sau negativă.

Este o peptidă străină de numai nouă aminoacizi, în canelura unei molecule MHC, suficientă pentru o interacţiune specifică cu un receptor al celulelor T? Noi folosim douăzeci de aminoacizi comuni pentru a ne construi proteinele. Aceştia sunt aranjaţi ca mărgelele pe o sfoară, care este apoi pliată pentru a forma o structură 3D. În mod convenabil, folosim douăzeci din douăzeci şi şase de litere ale alfabetului nostru ca un cod de o literă pentru numele lor: alanina (A), arginina (R), asparagina (N), acidul aspartic (D), cisteina (C), glutamina (Q), acidul glutamic (E), glicina (G), histidina (H), izoleucina (I), leucină (L), lizină (K), metionină (M), fenilalanină (F), prolină (P), serină (S),

treonină (T), triptofan (W), tirosină (Y) şi valină (V). Fiecare aminoacid are dimensiunea şi încărcătura sa specifică. Pasionaţii de Scrabble vor aprecia că există aproximativ 40 000 de cuvinte din nouă litere în limba engleză. Dar, în principiu, sunt posibile alte miliarde de cuvinte nepronunţabile. Moleculele MHC nu au astfel de constrângeri asupra peptidelor de nouă aminoacizi pe care le leagă, astfel încât orice combinaţie de aminoacizi, chiar dacă este bizară (QQQQQQQQQ sau ARARARARA, de exemplu), poate fi acceptată, totalizând 20^9 sau peste 500 de miliarde de combinaţii. În practică, numărul de combinaţii de nouă aminoacizi este mult mai mic decât acesta, deoarece este determinat de factori dimensiunea şi sarcina aminoacizilor capabili să se lege de canelura HLA. Cu toate acestea, este totuşi un număr suficient de mare pentru a garanta că unele secvenţe peptidice dintr-un microb sunt unice şi nu sunt prezente la noi.

Recunoaşterea plăcuţelor de înmatriculare oferă o analogie utilă pentru recunoaşterea microbilor străini. Dacă fiecare plăcuţă de înmatriculare ar consta dintr-o selecţie de nouă litere şi cifre dintr-un total de douăzeci de posibilităţi, autoritatea de înmatriculare a vehiculelor ar putea înregistra 500 de miliarde de vehicule înainte de a rămâne fără numere unice de vehicule. Aceste numere sunt păstrate într-o bază de date şi orice număr nou neînregistrat ar fi uşor de identificat, deoarece plăcuţele de înmatriculare ale autovehiculelor sunt frecvent comparate cu baza de date atunci când trec pe lângă una dintre camerele de recunoaştere automată a plăcuţelor de înmatriculare de pe drumurile noastre. Acest principiu este utilizat de sistemul imunitar pentru a recunoaşte o peptidă străină. aproximativ 21 000 de proteine umane, fiecare având, în medie, 300 de aminoacizi: în total, aproximativ 10 milioane de aminoacizi. O bază de date a tuturor peptidelor suprapuse care au o lungime de nouă aminoacizi ar conţine până la 10 milioane de intrări. Orice peptidă care nu se află în această bază de date ar fi imediat recunoscută ca fiind străină. După cum

vom vedea mai târziu, în timpul vieţii, această „bază de date” de peptide este analizată de celulele T care sunt antrenate să recunoască orice peptidă străină sau cel puţin nicio peptidă proprie. Un virus mare poate avea aproximativ 70 000 de

peptide potenţiale de nouă aminoacizi, astfel încât şansa unei potriviri exacte false între un virus şi o peptidă umană este de 70 000 la 10 milioane: mai puţin de una la o sută. În realitate, sistemul imunitar este constrâns de atât de mulţi factori încât acest tip de calcul serveşte doar pentru a ilustra principiul, nu şi practica.

Nouă aminoacizi nu este un număr arbitrar pentru un antigen peptidic în ceea ce priveşte celula, ci este o lungime optimă. Dacă ar fi mai scurtă, ar exista o şansă mare o peptidă, cum ar fi o peptidă microbiană, să fie reprezentată întâmplător în proteinele noastre. Mai mult şi s-ar putea să nu existe suficiente peptide adecvate în virus pentru a fi prelevate. Este un truc inteligent: Moleculele MHC prezintă celulelor T un eşantion unic, dar discret al microbului. Doar o mică parte din informaţie este necesară pentru a şti dacă restul este extraterestru, în acelaşi mod în care nu este necesar să asculţi un cântec întreg pentru a-l recunoaşte – câteva măsuri sunt pentru un ascultător avizat.

Cu structura MHC în mână, toate descoperirile confuze au început să capete sens, inclusiv, ceea ce este interesant, de ce moleculele MHC diferă atât de mult între oameni. Nu este doar pentru a frustra chirurgii de transplant! Deoarece viruşii, HIV sau gripa, de exemplu, evoluează prin mutaţii rapide, ar fi uşor pentru ei să modifice peptidele care alcătuiesc proteinele lor, astfel încât să nu se mai lege de o canelură a unei anumite molecule MHC. Având versiuni diferite ale moleculelor MHC care se leagă de peptide diferite, virusul se confruntă cu o serie de obstacole pe care trebuie să le depăşească pentru a infecta diferite persoane, inclusiv mai mulţi indivizi dintr-un grup, astfel încât să se

poată răspândi în rândul populaţiei. Pentru a reflecta acest lucru, unul dintre principalii actori care au investigat variaţia uriaşă a genelor MHC, Ronald Bontrop, a inventat ceea ce el numeşte prima lege a imunogeneticii: *merită să fii diferit.*

Cum sunt încărcate peptidele de la agenţii patogeni pe moleculele MHC?

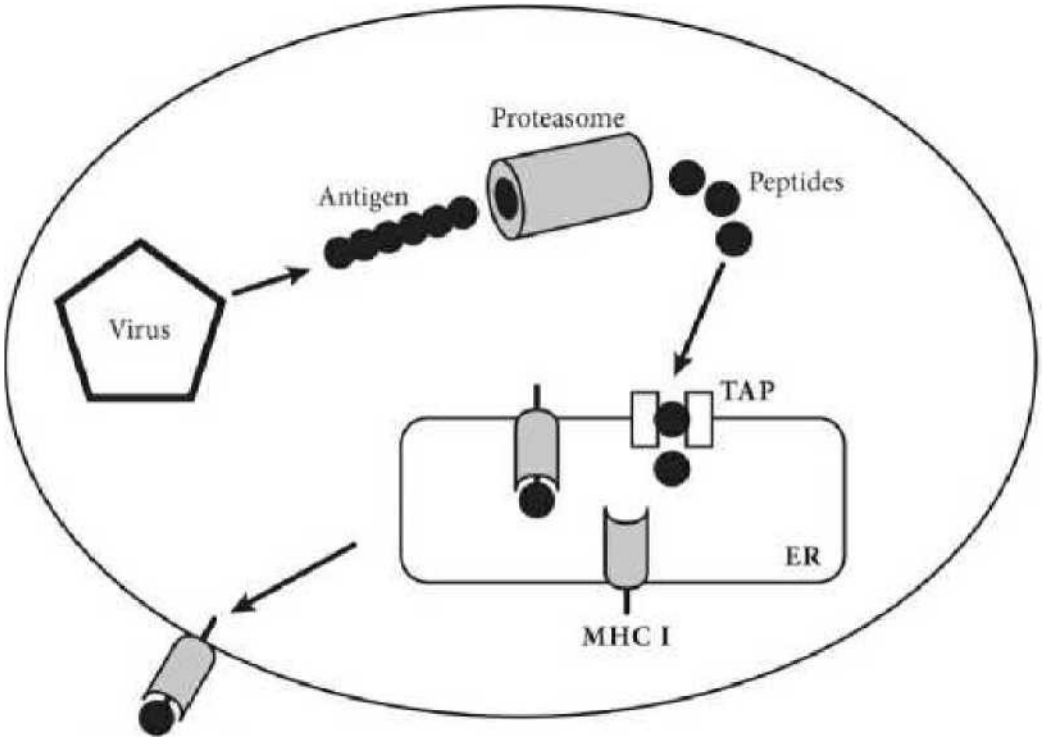
În cercetare, pe măsură ce o problemă este rezolvată, altele. După ce a fost determinată structura moleculelor MHC, următoarea întrebare a fost cum sunt pregătite peptidele din întreaga proteină şi încărcate în caneluri, un proces cunoscut sub numele de *procesarea antigenului.* La urma urmei, viruşii trăiesc în interiorul celulelor, iar moleculele MHC ies la suprafaţă, astfel încât este nevoie de o gimnastică moleculară destul de mare pentru a informa sistemul imunitar exterior că există un intrus în interior. Un tânăr cercetător, Alain Townsend, a deschis calea demonstrând că celulele infectate cu gripă captează şi prezintă o moleculă virală pe suprafaţa lor, dezvăluind invadatorul celulelor imunitare ucigaşe. Laboratorul meu a avut o mână de ajutor în urma acestei descoperiri, care, ca multe altele, a depins de acele ingrediente capricioase, norocul şi serendipitatea. Am analizat regiunea MHC a ADN-ului uman, căutând gene adiacente în grup, apoi le-am secvenţiat şi le-am comparat cu secvenţele altor gene din bazele de date pentru a vedea din ce familie gene făceau parte, pentru a obţine indicii cu privire la activitatea lor. Unele gene descoperite în regiunea MHC au prezentat un interes deosebit, deoarece aparţineau unei familii de secvenţe înrudite care codifică molecule cunoscute sub numele de transportori, căror funcţie este de a pompa o varietate de lucruri, inclusiv peptide, prin membrane.6 Ne-am dat seama imediat că proteinele de tip transportor codificate în MHC ar putea transfera peptide derivate din viruşi din interiorul celulei către proteinele MHC de pe o

reţea internă legată de membrană numită reticul endoplasmatic, o staţie de încărcare a moleculelor destinate suprafeţei celulare, aşa cum a prezis Townsend. Tot ceea ce se află în interiorul acestei reţele este, topologic vorbind, în afara celulei, la fel cum interiorul unui submarin sub ocean este efectiv în afara apei.
Moleculele MHC sunt asamblate în interiorul acestei reţele şi, pe măsură ce se dezvoltă, sunt transportate în mici vezicule asemănătoare unor bule care fuzionează cu suprafaţa celulară, livrând proteinele pentru a fi afişate în exteriorul celulei. Am propus ca acestea să facă acest lucru numai după ce au preluat peptidele virale care au fost pompate în reţea de către transportor. Acesta a fost denumit *transportorul asociat cu procesarea antigenului* sau, pe scurt, TAP şi este codificat de două gene TAP. Pentru a confirma acest lucru, am arătat că celulele în care genele TAP au fost eliminate nu mai puteau încărca peptide.7

Acum ştiam cum ajung peptidele la moleculele MHC de clasa I care le leagă, dar viruşii produc proteine intacte, deci trebuie să existe un mecanism care să le rupă în bucăţi mici de nouă aminoacizi. Din nou, soluţia era sub nasul nostru, în MHC. Chiar lângă genele TAP, de fapt suprapuse cu acestea, se aflau alte două gene ale căror secvenţe aparţineau unei familii de proteine mici care, împreună, formează structuri numite proteazomi 8. Aceste structuri în formă de butoi au fost comparate cu unităţile de eliminare a gunoiului din celulă, mestecă proteinele nedorite sau deteriorate. Am descoperit ceva: a fost uşor să ne imaginăm că proteinele virale intră în butoi la un capăt, sunt tăiate în bucăţi şi ies la celălalt capăt, ca dintr-o maşină de cârnaţi, pentru a fi transportate de TAP în reţea, unde sunt încărcate pe moleculele MHC de clasa I. MHC conţinea şi alte comori, inclusiv o genă care codifică o proteină, tapasina, care lipeşte moleculele MHC de clasă I şi proteinele TAP, astfel încât, pe măsură ce peptidele sunt transportate, molecula de clasă I se află în pragul

reticulului endoplasmatic, gata să primească.

Au apărut mai multe detalii şi unele variaţii, dar mecanismul de bază al procesării antigenelor, în care proteinele trec prin butoiul proteazomului, sunt pompate de TAP şi apoi încărcate, cu ajutorul tapasinei, pe moleculele MHC de clasa I, a trecut testul timpului. Una dintre aceste variaţii este faptul că peptidele nu sunt întotdeauna tăiate în lungimi precise de nouă aminoacizi. Destul de des, ele sunt mai lungi şi necesită o tăiere suplimentară după ce sunt pregătite să se potrivească în locaşul din molecula MHC clasa I.



MHC I + peptide

Figura 5: Procesarea antigenelor virusurilor în interiorul celulelor în vederea încărcării pe MHC clasa I. Antigenii, de obicei proteine, produşi de virus, sunt descompuşi în peptide de către proteazomi. Peptidele sunt apoi transportate de TAP în reticulul endoplasmatic (ER), unde sunt asamblate moleculele MHC I. Peptidele sunt încărcate

pe moleculele MHC de clasă I care se îndreaptă spre suprafaţa celulară pentru a fi prezentate celulelor T ucigaşe CD8.

Poate că vă întrebaţi cum evită celula să încarce peptide din propriile proteine pe moleculele MHC de clasă I. De fapt, nu o face: moleculele de clasă I cu peptide proprii ataşate apar la suprafaţa celulei la fel de bine ca şi cele cu peptide provenite de la viruşi, deşi în timpul unei infecţii este posibil ca peptidele aparţinând viruşilor să fie încărcate în mod preferenţial în căldura albă a sintezei noului virus.9 După cum vom vedea în capitolul următor, celulele T cu receptori care recunosc peptidele proprii sunt îndepărtate în timus, deci aceasta nu este o problemă. Moleculele MHC prezintă peptide străine într-o mare de peptide native, iar celulele T, prin receptorii lor, sunt antrenate să le recunoască numai pe primele.

Genele MHC fac parte dintr-un grup

În mod remarcabil, MHC se dovedeşte a fi un grup de gene cu funcţii conexe. Genele MHC de clasa I şi clasa II se află alături de genele principalelor elemente ale maşinii de procesare a antigenelor. Care este avantajul de a păstra aceste gene împreună? Un răspuns la această întrebare este că ele pot fi controlate ca o echipă şi exprimate în mod concertat. Cu toate acestea, un răspuns mai subtil a reieşit din studiul MHC al şobolanilor. Cercetătorii au descoperit că tipurile de peptide pompate de o anumită versiune a transportorului TAP se leagă cel mai bine de moleculele MHC specifice codificate în MHC de pe acelaşi cromozom, astfel încât acestea sunt moştenite împreună. Analiza diferitelor tulpini de şobolani a arătat că genele care codifică transportorii TAP sunt asociate cu gene care codifică moleculele MHC cu o canelură care leagă eficient peptidele pompate de versiunea respectivă a TAP. Pentru a vă ajuta să vizualizaţi acest lucru, imaginaţi-vă că trupelor li se înmânează câte o puşcă, apoi fiecăreia i se înmânează

muniţie aleatorie, fără a se indica dacă gloanţele se potrivesc sau nu cu arma. Evident, ar fi mai bine ca arsenalul să furnizeze arme cu muniţia corectă. Acesta este modul în care MHC coordonează imunitatea – prin menţinerea împreună a seturilor de gene variabile, astfel încât funcţiile lor să se completeze reciproc.

Alte roluri pentru proteinele MHC

unele indicii conform cărora proteinele MHC ar putea avea şi alte funcţii misterioase. Pe scurt, ideea este că animalele, inclusiv noi, ne folosim simţul mirosului pentru a şti cine are un MHC diferit al nostru, pentru a evita înrudirea. De fapt, utilizarea şoarecilor consangvinizaţi, discutată anterior, a fost cea care a permis cercetătorilor să facă legătura între MHC şi astfel de indicii sociale. Ideea că animalele folosesc mirosul în alegerea partenerului, pentru a evita consangvinizarea, precum şi pentru alte aspecte ale semnalizării sociale, este susţinută de studii efectuate pe mai multe specii. În studiile pe oameni, tricourile purtate timp de mai multe zile de bărbaţi (fără deodorante) au fost clasificate în funcţie de atractivitate de către grupuri de femei. Rezultatele au arătat că femeile preferau mirosul bărbaţilor care aveau un MHC diferit de al lor, interpretat ca un indiciu de căutare a varietăţii. Cu toate acestea, lucrarea cu tricoul mirositor rămâne controversată, iar Davis subliniază că ar fi nevoie de experimente mai atent controlate înainte de a putea concluziona în ce măsură oamenii folosesc mirosul şi MHC-ul ca indiciu social.

Familia de gene care codifică receptorii olfactivi care detectează substanţele chimice în nas este una dintre cele mai prolifice la majoritatea mamiferelor. Şoarecii şi câinii au peste o mie de astfel de gene. Acestea alcătuiesc 300 de milioane de receptori în nasul acestor animale, în comparaţie cu cele 5 milioane ale noastre. Câinii sunt capabili să detecteze o substanţă diluată cu o parte la un trilion, echivalentul unei linguriţe de zahăr în două

olimpice. Unele specii au un alt set specializat de receptori într-o zonă de celule senzoriale numită organ vomeronasal, care se găseşte în septul nazal al pisicilor, câinilor, cailor şi al altor mamifere. Considerat a fi esenţial pentru influenţarea comportamentului de împerechere, organul vomeronasal este din păcate nefuncţional la om. Rozătoarele îşi folosesc simţul acut al mirosului pentru a detecta anumite bacterii şi alţi paraziţi din hrana lor şi sunt mult mai bune decât noi la aceste sarcini. Chiar detectează diferenţele MHC în mod direct sau indirect, deoarece variaţia MHC sculptează bacteriile din intestin şi de pe piele?

MHC clasa II

Am vorbit puţin până acum despre moleculele MHC de clasă II. La fel ca MHC clasa I, moleculele de clasa II leagă peptide şi le prezintă celulelor T, dar au roluri diferite. Spre deosebire de moleculele de clasă I, care leagă peptide în interiorul celulei, moleculele de clasă II tind să lege peptide din proteine care se găsesc în afara celulei. Aceste proteine sunt preluate şi digerate în peptide şi prezentate legate în canelurile proteinelor de clasă II, pentru a fi recunoscute de celulele T ajutătoare. Aceste celule T ajutătoare joacă un rol major în activarea celulelor B pentru a produce anticorpi care vizează părţile expuse ale agenţilor patogeni, cum ar fi toxinele pe care le secretă şi antigenele de pe suprafaţa agentului patogen. Astfel, ele asigură imunitatea împotriva microbilor care trăiesc şi se multiplică liber în afara celulelor gazdei lor. Moleculele MHC au roluri în alte aspecte ale reglării imunităţii, ajutând la gestionarea cooperării dintre celulele B şi T, după cum vom vedea în capitolul următor, ca şi cum controlul necesită o referinţă continuă la sediul central al MHC, controlorul principal.

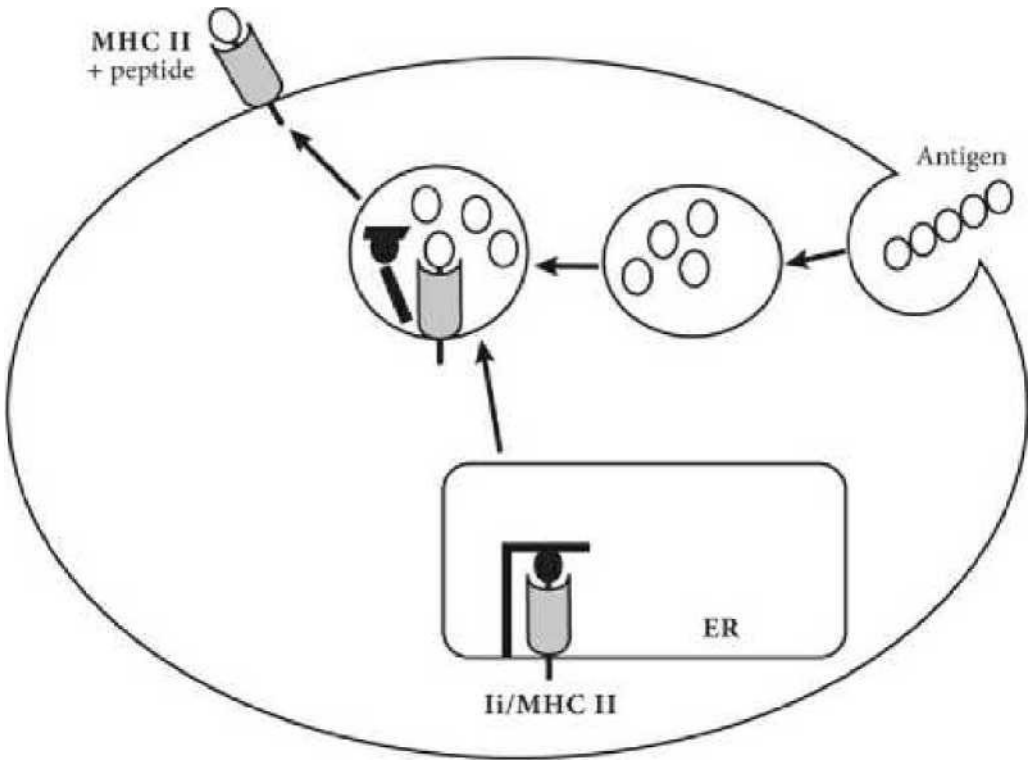


Figura 6: Prelucrarea antigenelor microbiene în afara celulelor pentru încărcarea pe MHC clasa II. Antigenele, de obicei proteine, produse de microbi sunt preluate şi transformate în peptide de către enzime în vezicule. Moleculele MHC de clasa II sunt asamblate în reticulul endoplasmatic (ER) împreună cu o proteină Ii, care blochează canelura de legare a peptidelor. Aceste molecule de clasă II încorporează peptide antigenice în vezicule măsură ce lanţul Ii este degradat. Ele se îndreaptă spre suprafaţa celulară pentru a fi prezentate celulelor T helper CD4.

În esenţă, moleculele MHC de clasă I şi de clasă II afişează în permanenţă peptide din proteine de oriunde din organism, astfel încât acestea să poată fi examinate fără prejudecăţi; peptidele din toate proteinele sunt luate în considerare – atât cele proprii, cât şi cele provenite de la microbi. Ele fac acest lucru cu impunitate, deoarece sarcina celulelor T este de a juca rolul de detectoare de mine moleculare; de a inspecta moleculele MHC pentru a detecta

orice lucru nepotrivit. Pentru a realiza acest lucru, celulele T au nevoie de o pregătire riguroasă, după cum vom vedea în capitolul următor.

* De fapt, au fost utilizate antiseruri (pluralul antiserului) mai degrabă decât anticorpi purificaţi. Antiserurile sunt obţinute din serul sanguin al unei persoane care a răspuns la un antigen specific. Antiserul respectiv va conţine mulţi anticorpi diferiţi, pe lângă unii specifici antigenului.

Recrutarea de aliaţi

Toleranţă şi cooperare

Cooperarea dintre celule şi alte componente imunitare este esenţială pentru coordonarea unui răspuns adecvat la o infecţie. Pentru a evita deteriorarea propriilor ţesuturi, celulele imunitare cu receptori care se recunosc în mod neintenţionat sunt epurate. Pentru celulele B, acest are loc în măduva osoasă, iar pentru celulele T, în timus. În principiu, numai celulele B şi T dovedite a fi sigure sunt libere să circule. Aceste celule B care văd acelaşi antigen străin ca şi o celulă T cooperează în ganglionii limfatici pentru a coordona şi amplifica răspunsul imun la agentul patogen specific.

Până acum, am vorbit despre limfocitele T şi B ca şi cum acestea ar avea etichete care le-ar putea distinge la vedere. De fapt, descoperirea acestor două subseturi principale de limfocite a reprezentat un moment decisiv în imunologie. Unul dintre deschizătorii de drumuri, Max Cooper, profesor de imunologie la Universitatea Emory, povesteşte cum contribuţia sa la această realizare nu a fost deloc simplă. După o educaţie rurală în Minnesota, Cooper spune că: „a dat peste un tărâm al minunilor nesfârşit de probleme dificile. Unul dintre cele mai remarcabile lucruri legate de o carieră în cercetarea biomedicală este că poţi începe aproape oriunde şi poţi ajunge în cele mai neaşteptate locuri, fiind constant uimit de ceea ce înveţi pe parcurs”.

Recunoaşte însă că drumul spre nirvana nu a fost întotdeauna atât de plăcut atunci când a început într-un laborator nou:

La sosirea noastră în Minneapolis, ne-am cazat la motelul Golden Gopher, unde m-am trezit în toiul nopţii cu

transpiraţii reci de groază pură. Cauza trezirii mele înspăimântătoare a fost realizarea faptului că trebuie să fiu complet prost sau pur şi simplu nebun pentru a risca totul pentru mine şi familia mea, începând de la zero ca un novice într-un domeniu de cercetare extrem de competitiv. Bulversat, mă retrăgeam adesea în bibliotecă,

încercând să înţeleg noul meu mediu şi să înţeleg cum aş putea să mă integrez cel mai bine în el.1

Fără să se lase descurajat, Cooper a început o serie de experimente împreună cu un coleg, Ray Peterson, investigând efectele imunologice ale îndepărtării chirurgicale a *bursei lui Fabricius,* un organ situat în partea inferioară a puiului. A fost descurajat când rezultatele au părut dezastruoase, iar şeful său l-a întrebat când va înceta să se mai „prostească cu puii” şi va face ceva mai productiv. Deşi dezamăgit, din fericire a continuat şi a constatat, spre bucuria sa, absenţa anticorpilor la păsări atunci când organul a fost îndepărtat. Mai mult, atunci când puii fără bursă au fost infectaţi, ganglionii lor limfatici nu s-au umflat, deşi aveau încă limfocite care proveneau din timus. Aceasta a fost o descoperire uimitoare – un organ mic şi neînsemnat, bursa, părea să fie sediul răspunsului anticorpilor la păsări. Din nou, Cooper a constatat că doarme greu, dar de data aceasta din cauza . Descoperirea sa a contribuit la schimbarea cursului cercetării la nivel mondial, deoarece a concentrat atenţia asupra originii şi funcţiilor diferitelor limfocite. Căutarea unei burse la om s-a dovedit mai puţin satisfăcătoare până când s-a realizat că nu avem un organ echivalent. Nimeni nu ştie de ce găinile şi oamenii diferă în această privinţă, dar, la noi, celulele B se dezvoltă în măduva osoasă. Ulterior, Cooper a reuşit o altă premieră, atunci când a descoperit un sistem imun adaptiv alternativ la vertebratele fără maxilare, cum ar fi hagfish[2] şi lampreda[3],[4]. Şeful său, Bob Good, i-a oferit un sfat care l-a însoţit de-a lungul carierei sale: „Ceea ce ştim în comparaţie cu ceea ce nu ştim este ca o firimitură în colţul

acestei camere. Atâta timp cât porneşti de la o ipoteză rezonabilă şi faci experimentul corect, vei găsi cu siguranţă ceva nou”. Şi a găsit. Unele dintre cele mai importante realizări în domeniul bunăstării umane, precum antibioticele, pasteurizarea şi vaccinarea, au fost rezultatul unor descoperiri întâmplătoare. Pentru un imunolog, poate că „Asta e amuzant” este mai interesant decât conceptul popular de moment „eureka”.

În urma descoperirii lui Cooper, a devenit clar că imunitatea adaptivă necesită două subseturi complet diferite de limfocite, celulele B şi celulele T; celulele B provin din măduva osoasă (sau bursa la păsări), iar celulele T din timus. Având în vedere că atât celulele T, cât şi cele B creează în mod constant noi receptori la întâmplare, a fost dificil să se înţeleagă cum ar putea fi coordonate activităţile lor. În termeni militari, este ca şi cum ai împrăştia arbitrar noii recruţi pe întreg teritoriul şi ai spera că se vor întâlni întâmplător şi vor forma un batalion. Dar, aşa cum am spus în capitolul 2, sângele şi limfa sunt căi de comunicaţie pentru celule şi molecule, mari şi mici, unde mişcarea constantă generează multe întâlniri întâmplătoare. Problema este una de logistică; cum să adunăm puterea acolo unde este nevoie. În special, acesta este rolul ganglionului limfatic local. Înainte de a vedea cum aceste noduri reunesc elementele-cheie ale imunităţii adaptative, sfânta trinitate a celulelor B, a celulelor T şi a celulelor prezentatoare de antigen, este necesară o recapitulare a modului în care funcţionează aceste celule.

Anticorpii se leagă de antigenele lor ţintă deoarece formele şi sarcinile lor sunt complementare, astfel încât se potrivesc ca două piese ale unui puzzle. Problema fundamentală în producerea aleatorie de anticorpi care s-ar putea lega de orice antigen posibil, chiar şi de cei care nu există în natură, este că unii dintre aceşti anticorpi, din întâmplare, vor avea forme şi sarcini complementare cu propriile noastre proteine şi celule, astfel încât se vor lega de acestea

şi vor provoca autodistrugerea. Pentru a depăşi această situaţie, orice celulă B autoreactivă trebuie să fie eliminată. În fiecare zi producem peste 60 de milioane de noi celule B din celulele stem din măduva osoasă. Odată ce fiecare dintre aceste celule a dobândit receptorul său individual de celule B, trebuie să treacă prin mai multe puncte de control înainte de a fi considerată sigură şi pregătită să producă anticorpi. La primul punct de control, în măduva osoasă, celulele B sunt inspectate. Acestea exprimă pe suprafaţa lor o moleculă cu o regiune variabilă care este identică cu cea a anticorpului pe care celula îl va secreta în cele din urmă: receptorul celulelor B. Orice celulă B care produce din întâmplare un astfel de receptor care se leagă de orice ţesut propriu este epurată, deoarece are potenţialul de a iniţia un răspuns imun dăunător. Doar acele celule B care nu reacţionează cu sinele sunt lăsate să supravieţuiască şi să treacă în circulaţie. Din cele 60 de milioane de celule B produse zilnic, 55 de milioane sunt eliminate prin acest proces de eliminare clonală, orice celulă B autoreactivă, un proces cunoscut sub numele de toleranţă centrală. Restul sunt libere să circule, dar, după cum vom vedea mai târziu, ajutorul din partea unui alt grup principal de limfocite, celulele T, oferă o modalitate ingenioasă de promovare a celor destinate să aducă o contribuţie productivă.

Timusul: Şcoala de celule T

Celulele T trec printr-un punct de control similar cu cel al celulelor B pentru a se asigura că sunt tolerante la antigenii proprii. La fel ca celulele B, receptorii lor sunt produşi aleatoriu şi, în principiu, fiecare celulă prezintă unul diferit. Totuşi, toleranţa centrală pentru celulele T se află în timus. Timusul inspectează celulele T pentru receptorii utili şi îi elimină pe cei consideraţi dăunători. Pentru a realiza acest lucru, celulele T trec prin timus şi acesta le selectează mai întâi pe cele care se leagă de moleculele MHC proprii, indiferent cât de slab. Amintiţi-vă din capitolul anterior că receptorul de pe celula T este poziţionat pentru a vedea o

peptidă, afişată pe o altă celulă, ţinută în fălcile unei molecule MHC. Toate celulele T care nu se leagă deloc de moleculele MHC proprii – probabil peste 98% dintre ele – sunt respinse şi lăsate să moară. Aşadar, în această primă etapă de „selecţie pozitivă”, timusul selectează toate acele celule T cu receptori *potenţial* utili. Apoi, există un al doilea punct de control crucial, de „selecţie negativă”, care elimină acele celule cu receptori care, din întâmplare, se leagă de moleculele MHC cu autopeptide ataşate. Acestea pot fi periculoase şi, prin urmare, trebuie eliminate. În acest fel, timusul *ignoră cele inutile, selectează cele utile* şi *elimină cele periculoase.* Sau o analogie militară: un ofiţer de recrutare ar selecta toţi recruţii care sunt capabili să folosească o armă, apoi se asigură că elimină toţi psihopaţii!

Odată au ieşit din timus, celulele T sunt libere să se plimbe unde doresc prin circulaţia organismului, unde vor întâlni proteine din alte ţesuturi specializate. Acest lucru reprezintă o problemă, deoarece, în principiu, celulele din aceste ţesuturi pot exprima o selecţie de antigene care nu sunt tipice timusului în care celulele T au fost educate. Timusul rezolvă această problemă prin producerea unei proteine speciale numite AIRE, care permite pur şi simplu exprimarea majorităţii celor peste 21 000 de gene ale noastre, astfel încât produsele lor să poată fi prelevate pentru a elimina celulele T autoreactive pe măsură ce trec prin ele. Acest lucru se realizează prin prezentarea lor ca peptide pe moleculele MHC proprii pentru a lua parte la selecţia negativă. AIRE se asigură că toate antigenele proprii potenţiale sunt prezentate în timus, astfel încât toate celulele T autoreactive pot fi eliminate. Persoanele suficient de ghinioniste pentru a avea o genă AIRE defectă suferă de o serie de afecţiuni autoimune – sistemul lor imunitar atacă propriile ţesuturi, deoarece celulele T autoreactive nu sunt prinse de procesul de eliminare.

Cu ajutorul unor tehnici speciale, celulele T pot fi vizualizate mişunând în jurul diferitelor compartimente ale

timusului, mai mult ca într-o şcoală primară gălăgioasă decât într-o academie militară, la sfârşitul căreia recruţii loiali poartă receptorii lor unici de celule T, curăţaţi de cei care sunt autoreactivi. Acum că am înţeles această funcţie cheie a timusului, gardianul celulelor T, în imunitatea adaptivă, este un şoc să aflăm că acest organ începe să degenereze la un an după naştere. Până la vârsta de 50 de ani, dacă eşti norocos, mai poţi avea 5% din timus funcţional. Să sperăm că repertoriul de receptori ai celulelor T stabilit la începutul vieţii se va dovedi suficient pentru a combate mai târziu aproape orice infecţie. Este echivalentul molecular al pensionării timpurii şi al încrederii în economiile pentru tot restul vieţii.

Celulele T ajută celulele B

După ce toleranţa centrală a eliminat orice recruţi periculoşi, rămân miliarde de celule B şi T, fiecare cu un receptor diferit, gata să circule prin sânge şi limfă. Ca răspuns la o infecţie, acele celule B şi T cu receptori adecvaţi pentru combaterea germenului specific sunt selectate din miliardele de opţiuni diferite. Acest proces este gestionat în cadrul unui proces elaborat de întâlnire, în care celulele B şi T se reciproc, un partener interesat de acelaşi antigen. În cazul în care găsesc un suflet pereche, cuplul întreprinde o curtare elaborată în ganglionul limfatic cel mai apropiat de infecţie. Cooperarea celulară asigură stimularea numai a celulelor B care generează anticorpi adecvaţi pentru infecţie.4

Modul de funcţionare este următorul. În urma unei infecţii, celula dendritică se târăşte până la ganglionul limfatic pentru a prezenta mostre de antigene de la microb pe moleculele MHC. Între timp, celulele B din măduva osoasă şi celulele T din timus circulă în sânge şi în limfă, trecând prin noduri şi ciocnindu-se unele de altele, precum mulţimea din Grand Central. Celulele B şi T proaspete au receptori care le atrag în noduri. Toate celulele B care trec

şi care se leagă de antigenul pliat corect sunt reţinute, la fel şi celulele T care se leagă de peptidele antigenului afişate pe moleculele MHC. Acestea se adună, iar celulele B cu un receptor pentru aceleaşi antigene ca cele observate de celulele T sunt activate, încep să se dividă şi, în consecinţă, ganglionul limfatic se umflă. Reţineţi, totuşi, că receptorul celulelor B se leagă de un antigen intact, iar receptorul celulelor T se leagă de un fragment peptidic derivat din acesta, inclus într-o moleculă MHC. Celulele T „ajută” la amplificarea producţiei de celule B specifice aceloraşi antigene prin producerea de citokine care stimulează dezvoltarea lor. Ca răspuns la infecţia locală, acest proces se accelerează, limfocitele crescând în număr. Odată activate în acest proces, celulele B şi T nu se mai deplasează către ganglioni, ci se localizează în locul infecţiei.

Umflarea şi durerea de gât care însoţesc o infecţie la nivelul gâtului sau la axilă în cazul unei infecţii la nivelul trunchiului indică o activitate imunitară intensă la nivelul limfatici locali. Cu ajutorul partenerilor lor din celulele T, celulele B stimulate modifică anticorpii pe care îi produc şi îi selectează pe cei care se potrivesc mai bine cu antigenul ţintă. Ele pot fi, de asemenea, induse să schimbe şi mai mult, înlocuind tulpina constantă a anticorpului cu cea mai adecvată pentru infecţia respectivă, păstrând în acelaşi timp partea variabilă care se leagă de antigen.* În cele din urmă, celulele B pot deveni *plasmocite,* care secretă abundente de anticorpi. În acelaşi timp, un mic subset de celule reuşite sunt păstrate deoparte pentru a deveni celule memorie, utile pentru o a doua întâlnire viitoare cu acelaşi antigen.

Pe lângă faptul că stimulează celulele B să producă anticorpi, celulele T ajută la formarea celulelor T CD8 ucigaşe. Vă amintiţi din capitolul 7 că aceste celule omoară ţintele infectate cu viruşi sau bacterii intracelulare. Celulele T ajutătoare, precum şi celulele B din limfatic, secretă

citokine pentru a activa macrofagele. Ganglionul limfatic umflat devine extrem de ocupat cu producerea de anticorpi împotriva microbului ofensator, stimulând macrofagele să îl consume şi însărcinând celulele T cu uciderea oricăror celule ţintă infectate.

Cooperarea depinde, de asemenea, de MHC şi de moleculele co-stimulatoare

În centrul tuturor acestor activităţi se află molecula MHC. Recunoaşterea
complexului antigen peptidic/MHC este esenţială pentru a semnala care celule T sunt activate pentru a ajuta celulele B. Semnalele sunt necesare înainte ca celulele T să poată deveni pe deplin active, un proces care este atent reglementat. Celulele T au nevoie de permisiune pentru a fi activate, un pic ca dispozitivul de securitate „permissive action link” utilizat pentru a preveni armarea şi detonarea accidentală şi neautorizată a unei arme nucleare.5 Acest dispozitiv utilizează „regula celor doi oameni”, conform căreia atât comandantul, cât şi un ofiţer executiv trebuie să fie de acord cu rachetelor balistice; fiecare singur nu are autoritate. La fel se întâmplă şi cu celulele T; pe lângă primul semnal, care provine de la un complex peptid antigen/MHC care interacţionează cu receptorul celulelor T, este necesar un al doilea semnal pentru activare. Acest al doilea

semnal implică un contact direct între o proteină de pe suprafaţa celulei T, denumită receptor co-stimulator, o proteină de pe celula dendritică sau altă celulă prezentatoare de antigen, denumită moleculă co-stimulatoare. asemenea, pentru activarea completă a celulelor T, este necesar un al treilea semnal, sub forma eliberării unei citokine de către celula dendritică, care stimulează celula T. Acest mod de dublă şi triplă verificare, care asigură că numai celulele care interacţionează cu

celula dendritică specifică sunt activate, se numeşte co-stimulare.

Odată ce infecţia este controlată, răspunsul imun poate fi , caz în care celulele T exprimă o moleculă diferită, co-inhibitoare, care acţionează ca o frână pentru a preveni reacţia excesivă.

Adaptarea răspunsurilor la diferite tipuri de infecţii

Această schemă elaborată de activare a celulelor T este mult prea simplificată aici şi, în plus, diferite infecţii necesită răspunsuri diferite şi variaţii ale acestei scheme. La urma urmei, viruşii, bacteriile, ciupercile şi paraziţii sunt fiinţe foarte diferite şi niciun tip de armă nu este util împotriva tuturor. Tipul de răspuns care este cel mai adecvat în fiecare caz este determinat de celulele dendritice care prezintă antigenul, precum şi de alte celule specializate, care transmit informaţiile despre infecţie şi citokinele care trebuie eliberate în acest proces. După cum s-a menţionat la sfârşitul capitolului 7, această „decizie” este similară, din punct de vedere conceptual, cu un algoritm informatic, un arbore decizional dacă doriţi, care determină ce ramură este pusă în mişcare, în funcţie de tipul specific de infecţie. Diferitele citokine produse ca răspuns la diferite provocări pot determina unul sau mai multe din cel puţin cinci seturi diferite de celule T ajutătoare pentru orchestrarea răspunsurilor ulterioare, menţionate, de asemenea, în capitolul 7.

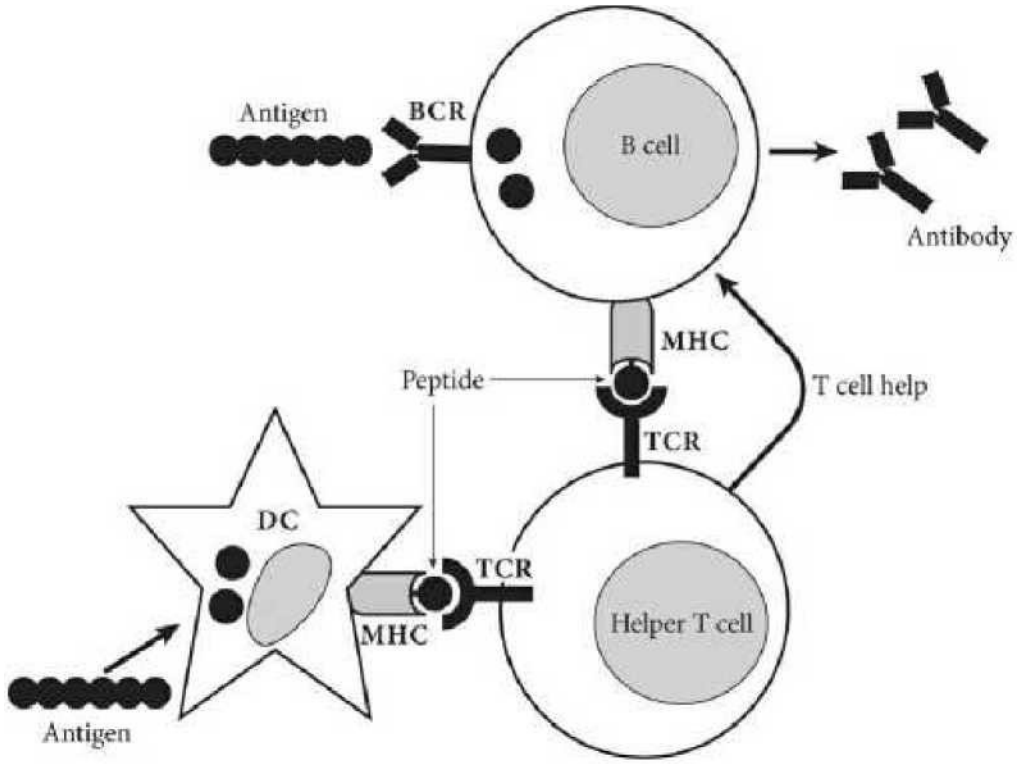


Figura 7: Cooperarea asigură un răspuns coordonat. Antigenii unei infecţii sunt preluaţi de celulele dendritice (CD) şi transportaţi la un ganglion limfatic local, unde întâlnesc celule B şi T care patrulează. Celulele T care se leagă de peptidele microbiene/MHC de pe celulele dendritice sunt stimulate. În acelaşi timp, antigenele sunt recunoscute de anticorpii exprimaţi pe suprafaţa celulelor B. La fel ca celulele dendritice, şi celulele B preiau şi prelucrează antigenele şi le prezintă celulelor T sub formă de molecule peptidice/MHC suprafaţa celulelor B. Dacă o celulă T recunoaşte o celulă B care prezintă o peptidă din acelaşi antigen ca şi celula dendritică, aceasta eliberează citokine care stimulează celula B să dezvolte şi să secrete anticorpi. Nu sunt prezentate interacţiunile de co-stimulare dintre celule. TCR – receptorul celulelor T; BCR – receptorul celulelor B.

Acum că suntem familiarizaţi cu unele dintre principalele componente ale imunităţii, putem reveni asupra cursului evenimentelor unei infecţii. Majoritatea bacteriilor şi

viruşilor sunt opriţi de barierele din piele sau din mucoasa intestinală, a tractului genital şi a plămânilor. Bacteriile patogene care penetrează aceste bariere – de exemplu printr-o rană – sunt înghiţite de neutrofile şi macrofage, celulele sistemului imunitar înnăscut, care pătrund în ţesutul infectat, atrase de semnalele emise de acesta. Acestea sunt detectate de proteine precum receptorii Toll-like, care stimulează o serie de reacţii care duc la inflamaţie, activând o serie de molecule şi proteine mici, inclusiv complementul. Bacteriile sunt preluate de celulele dendritice, care prelucrează antigenele lor şi le prezintă sub formă de peptide pe moleculele MHC, descrise mai sus.

Deoarece viruşii pătrund în interiorul celulelor, în loc să rămână în fluxul sanguin, este necesară o reacţie diferită. Se produce interferon, care iniţiază o stare antivirală celula infectată şi în celelalte celule din jurul acesteia, prin producerea a sute de molecule antivirale diferite. Celulele ucigaşe naturale ajută la uciderea celulelor infectate şi secretă citokine şi un anumit tip de interferon, care stimulează inflamaţia. La fel ca în cazul unei infecţii bacteriene, celulele dendritice preiau şi prelucrează proteinele virusului şi le transportă la limfatici, unde celulele B şi T cooperează pentru a produce anticorpi. Aşa-numiţii anticorpi neutralizanţi sunt importanţi în infecţiile virale: ei acoperă particulele virale şi le împiedică să se lege suprafaţa celulelor, precum şi să recruteze complementul. Celulele T citotoxice sunt, de asemenea, importante în infecţiile virale, deoarece omoară orice celulă infectată înainte ca virusul să aibă şansa de a se multiplica şi de a .

Paraziţii pot invoca şi ei câteva dintre aceste mecanisme imunitare înnăscute şi adaptative, dar adesea sunt eliminaţi insuficient şi infecţiile pot deveni cronice. Celulele B şi T cooperează pentru a produce o formă de anticorp numită IgE pentru a combate unii paraziţi. IgE activează mastocitele care produc citokine care stimulează contracţia musculaturii netede şi producţia de mucus. De asemenea,

declanşează alte celule, cum ar fi eozinofilele, care recrutează celule ucigaşe la suprafaţa parazitului. Infecţiile cu drojdie şi alte ciuperci invocă, de asemenea, un răspuns special. Acestea sunt recunoscute de un set specific de receptori de recunoaştere a tiparelor care se leagă de structurile distinctive de polizahariide şi carbohidraţi din pereţii lor celulari, activând macrofagele şi stimulând răspunsurile imune.

Aceste negocieri celulare delicate asigură adaptarea răspunsurilor imunitare în funcţie de tipul de ameninţare. Ne place să ne imaginăm răspunsuri bine polarizate, în funcţie de organismul infectant, dar în realitate acestea nu sunt atât de clare şi precise. Un răspuns puternic ar trebui să fie rapid şi adecvat tipului de infecţie. Pentru a fi eficient, acesta necesită o cooperare strânsă între celulele care atacă invadatorii cu un minim de perturbare a ţesuturilor sănătoase proprii. În ciuda controalelor elaborate, este uşor observat cum complexitatea interacţiunilor dintre celule conduce ocazional la o decizie greşită, ceea ce duce la un atac inadecvat, ca în cazul bolilor autoimune (capitolul 11). Şi, după cum vom vedea, în imunitate, ca şi în război, unele daune colaterale sunt inevitabile (capitolul 12).

* Există mai multe tipuri diferite de anticorpi cu funcţii specializate, cum ar : IgA, IgD, IgE, IgG şi IgM. De exemplu, IgA joacă un rol major în intestin.

Recunoaşterea unei ameninţări

Infecţioase Non-self şi pericol

Punerea în aplicare a imunităţii adaptive necesită un număr foarte mare de resurse, astfel încât nu este luată cu uşurinţă. Indicii moleculari sunt utilizaţi pentru a evalua dacă ceva este inofensiv sau o ameninţare.

În ciuda numeroaselor studii privind psihologia violenţei, se pare că nu suntem buni în a recunoaşte cine este o ameninţare. Sistemul nostru imunitar are o sarcină similară; cum face distincţia între un antigen benign şi un ucigaş periculos? Cum ştie dacă îngheţata pe care tocmai aţi mâncat-o de la fermecătorul vânzător ambulant din vacanţa dumneavoastră mediteraneană era plină de *Salmonella* virulentă sau de *Lactobacillus* inofensiv?

Distincţia crucială, linia fină, dintre nociv şi inofensiv, se află în centrul imunologiei. Ştim că receptorii de pe celulele B şi T din circulaţie sunt, în principiu, disponibili pentru a reacţiona la toate antigenele, cu excepţia antigenelor proprii, dar asta înseamnă că ar trebui să avem un răspuns imun la toate proteinele străine? Dacă ne gândim bine, de ce ar trebui să aibă cineva un răspuns imun la arahide? Ce rău ar putea face? La fel pentru polen? Apoi, există sărutul şi contactul sexual, când suntem intim expuşi la proteinele altcuiva. Prin desfăşurarea activităţilor umane normale, ne confruntăm cu mulţi antigeni inofensivi, precum şi cu foarte puţini care sunt dăunători. Cu siguranţă, este inutil şi risipitor ca sistemul imunitar să răspundă la toate acestea. Dar, din nou, cum face acesta distincţia între cele

dăunătoare şi cele inofensive, între cele rele şi cele bune?

Cu câteva decenii în urmă, imunologii se mulţumeau tacit cu concluzia că pur şi simplu reacţionăm la tot ceea ce nu suntem noi. Manualele vechi proclamau că distingem *sinele de non-sine.** Se credea că este evident, un truism care nu mai avea nevoie de nicio discuţie. La acea vreme, atenţia celor mai mulţi imunologi era concentrată asupra vaccinurilor şi anticorpilor, chestiunile legate de imunitatea adaptivă. Exista un fel de miopie acceptată; adevărurile incomode, cum ar fi faptul că nu reacţionăm la consumul de alimente care conţin mii de proteine non-self, cum ar fi alunele, erau cumva în afara radarului mental al imunologilor. Din acest punct de vedere, imunologia a fost un prim exemplu de gândire de grup a discipolilor academici: specialişti care au convenit tacit să nu-şi pună unii altora anumite întrebări stânjenitoare[1].

Această lipsă de iluminare a persistat chiar şi în faţa sute de experimente în care proteinele injectate în oameni, cai, găini, iepuri, hamsteri, şoareci, şobolani şi cobai au spus o poveste diferită. Majoritatea animalelor reacţionau slab la aceste proteine, cu excepţia cazului în care se adăuga un ingredient magic: o poţiune numită *adjuvantul lui Freund,* o emulsie brută de ulei mineral şi bacterii măcinate. Era ceva ce toată lumea făcea pentru a obţine un răspuns bun, la fel ca adăugarea unui vârf de sare pentru a spori aroma unei mâncăruri. Puţini realizau cât de important era adjuvantul pentru stimularea unui răspuns imun.

Ca să fim corecţi, studiul imunologiei înainte de anii 1980 era solicitant. Era ca şi cum ai încerca să înţelegi de ce o maşină nu merge fără să te uiţi sub capotă. Odată cu revoluţia moleculară, cercetarea medicală a primit un impuls uriaş, deoarece am putut clona şi secvenţia cu uşurinţă genele şi identifica molecule şi celule individuale. În acelaşi timp, disponibilitatea anticorpilor monoclonali a permis catalogarea celulelor. Cu ajutorul acestor

instrumente, am putut analiza imunitatea în detaliu; adunând toate piesele puzzle-ului, sarcina de a vedea imaginea de ansamblu a devenit mult mai uşoară.

Un pic de murdărie, un pic de pericol

Pentru a înţelege magia adjuvantului Freund a fost nevoie de cineva cu o minte specială. Charles (Charlie) Janeway, profesor la Yale, provenea dintro dinastie de medici; tatăl său a fost medic-şef la Spitalul de Copii din Boston; bunicul său, Theodore C. Janeway, a fost primul profesor cu normă întreagă de medicină la Facultatea de Medicină a Universităţii Johns Hopkins, iar străbunicul său, Edward G. Janeway, a fost comisarul de sănătate al oraşului New York. La conferinţe, după aproape fiecare discurs, publicul se uita la Charlie, care purta pălăria sa roşie caracteristică, pentru interpretarea sa, vocea sa respectată a raţiunii, transmisă cu un timbru de bas pătrunzător. El şi-a dat seama adjuvanţii ne spuneau ceva profund, pe care l-a numit „micul secret murdar al imunologilor”2. Ideea sa simplă era că nu răspundem cu adevărat la orice antigen inofensiv care nu este propriu. Pentru a răspunde la un antigen străin trebuie să existe un semnal suplimentar, ceva care să alerteze sistemul imunitar cu privire la o potenţială infecţie. Acel ceva era furnizat de adjuvantul din vaccinuri, pe care imunologii îl adăugaseră tot timpul fără să se întrebe de ce. Adjuvantul – emulsia de bacterii măcinate – este semnalul pentru ca sistemul imunitar să răspundă, pentru a-l păcăli să acţioneze ca şi cum ar avea loc o infecţie. Janeway a propus că nu este suficient doar să detectăm un antigen care diferă de propriile noastre proteine. Dacă ar fi aşa, am răspunde la tot ceea ce mâncăm. Sistemul imunitar nu este interesat doar de non-self, ci doar de ceea ce el a numit non-self infecţios. Semnul unei infecţii este semnalat de adjuvant, condimentul la fel de vital ca grăuntele de nisip pentru însămânţarea perlei în stridie.

La zeci de ani de la această revelaţie, există în prezent

mulţi adjuvanţi diferiţi, dar încă nu este pe deplin clar cum funcţionează toţi. Cu siguranţă, adjuvanţii care conţin bacterii măcinate stimulează un răspuns deoarece conţin modele moleculare asociate agenţilor patogeni, sau PAMP, pe care sistemul imunitar a evoluat pentru a le recunoaşte ca fiind o ameninţare. Acestea gâdilă receptori precum receptorii Toll-like (capitolul 4) care se leagă de aceste modele bacteriene conservate. De asemenea, se consideră că adjuvanţii transformă proteinele solubile în particule care sunt mai atractive pentru macrofage şi celule dendritice. De asemenea, ca adjuvant în vaccinuri utilizează frecvent alaunul, un amestec de compuşi de aluminiu care acţionează cumva ca un iritant uşor.

Un alt deschizător de drumuri inspirat, Polly Matzinger, a oferit o perspectivă oarecum diferită de cea a non-selfului infecţios al lui Janeway. Ea a propus ca sistemul imunitar să răspundă nu doar la non-self, ci şi la deteriorarea celulelor, o idee pe care a denumit-o „ipoteza pericolului”. Această idee cuprinde, de asemenea, noţiunea conform căreia recunoaşterea unui antigen străin nu este suficientă pentru a genera un răspuns imun, dar ea a mers mai departe decât Janeway, sugerând că organismul trebuie să fie ameninţat cu o situaţie periculoasă înainte ca sistemul imunitar să reacţioneze. Ea a propus ca antigenele care nu reprezintă o ameninţare să fie ignorate în siguranţă, în timp ce celulele stresate – celulele aflate în pericol – solicită ajutorul serviciilor imune de urgenţă. Ipoteza pericolului a fost susţinută de identificarea moleculelor gazdei care iniţiază sau perpetuează inflamaţia, cunoscute sub denumirea de modele moleculare asociate daunelor (DAMP), care sunt eliberate de celulele moarte sau stresate şi se leagă de moleculele de recunoaştere a modelelor, inclusiv de receptorii de tip Toll. În mod controversat, Matzinger a propus că, dacă transplanturile ar putea fi efectuate fără lezarea ţesuturilor, atunci nu ar mai exista semnale de pericol şi organele ar putea fi acceptate de la orice donator.

Acest lucru este dificil de testat, dar există un fenomen ciudat care, la prima vedere, pare să susţină ideea. După naştere, unele mame transportă celule de la bebeluşul lor în circulaţie pentru tot restul vieţii fără a organiza un răspuns imun, deşi aceleaşi celule ar stimula o respingere violentă dacă ar fi transplantate în mamă, după cum vom vedea în capitolul 13. [3] Celulele bebeluşului sunt non-self, deoarece conţin jumătate din genele tatălui, inclusiv cele pentru moleculele MHC ale acestuia, dar nu reprezintă o ameninţare. În absenţa oricărui pericol, cum ar vasele de sânge sparte, ele sunt tolerate.

Acum avem o idee bună despre ceea ce este necesar pentru a declanşa un răspuns imun eficient: un antigen non-self în combinaţie cu ceva infecţios şi/sau periculos. PAMP-urile şi DAMP-urile oferă indicii pentru a declanşa un atac asupra oricărui antigen non-self aflat în urma lor. Moleculele MHC non-self pot stimula, de asemenea, răspunsuri viguroase şi sunt recunoscute ca o ameninţare, motiv pentru care ţesuturile trebuie potrivite cu atenţie pentru un transplant reuşit. În acest context, putem reveni asupra noţiunii de sine. Aşa cum am învăţat în ultimul capitol, printr-un proces cunoscut sub numele de toleranţă centrală, toate celulele T sau B care produc receptori care văd moleculele proprii sunt eliminate în timus şi, respectiv, în măduva osoasă, lăsând doar receptori care văd restul universului de molecule. Acum ar trebui să facem un pas înapoi pentru a vedea cum s-a dezvoltat conceptul de non-self ca ameninţare.

Aceasta a fost o perioadă plină de culoare în imunologie, datorită extravaganţei lui Matzinger. Polly s-a născut în sudul Franţei dintr-o mamă franţuzoaică, olar, anterior călugăriţă, şi un tată olandez, un artist care lucra şi ca tâmplar şi care fusese trimis în de concentrare de la Dachau, acuzat de ajutorarea evreilor. Când avea şapte ani, familia lui Polly s-a mutat în America, în cele din urmă în California, unde, din câte se spune, fost o elevă dificilă, ca

mulţi studenţi inteligenţi plictisiţi de cursurile convenţionale. A început o facultate la Universitatea Irvine şi a acceptat mai multe slujbe pentru a-şi plăti , inclusiv cea de iepuraş Playboy în Boulder, Colorado. La vârsta de douăzeci şi cinci de ani, lucra în barul Mrs B's din Davis, California, când interesul ei a fost stârnit de doi profesori de biologie care vorbeau despre comportamentul animalelor. Încurajată de conversaţiile din bar, Polly a început să citească articole despre biologie şi, în cele din urmă, a terminat un doctorat în San Diego, la vârsta de 32 de ani. Au urmat ani de muncă postdoctorală la Cambridge, în Regatul Unit, în departamentul în care scriu acum, şi la Institutul de imunologie din Basel. După ce şi-a lansat ipoteza pericolului, prelegerile sale au atras audienţe numeroase, nu doar din motive pur academice, ci şi pentru său, o calitate care lipseşte adesea din atmosfera stufoasă a conferinţelor de cercetare. De asemenea, ea a declarat: „Există o mulţime de calităţi necesare pentru a fi om de ştiinţă, iar una dintre ele este că trebuie să fii masochist. Trebuie să fii dispus să trăieşti o viaţă care este 90% depresie şi 10% exaltare – iar exaltarea să te facă să continui”. Această femeie plină de viaţă şi-a ţinut discursurile ştiinţifice iconoclaste în timp ce flirta fără nicio scuză cu său. Discuţiile TED sunt nişte predici în comparaţie cu prelegerile ei.

Evitarea atacului propriilor noastre ţesuturi

Un pionier al imunologiei transplantului, Peter Medawar, a primit Premiul Nobel pentru descoperirea *toleranţei imunologice dobândite* împreună cu australianul Frank Macfarlane Burnet, pe care l-am cunoscut mai devreme. Medawar a propus că abilitatea de a distinge între sine şi non-sine nu este *ereditară,* cu alte cuvinte nu este ceva programat în genele noastre. Dimpotrivă, el a propus că aceasta este *dobândită* de fiecare dintre noi din nou. (Acum ştim cum funcţionează acest lucru, în timus şi în măduva

osoasă, dar aceste descoperiri au venit prea târziu pentru Medawar). El credea în mod eronat că toleranţa faţă de sine este dobândită într-o perioadă scurtă de timp, imediat după naştere, ceea ce el numea *toleranţă neonatală*. Avea dreptate în ceea ce priveşte dobândirea acesteia, dar greşea în ceea ce priveşte momentul.

Beneficiind de mai multe informaţii, putem vedea cum a fost interpretată greşit ideea infamă a lui Medawar *privind toleranţa neonatală*.4 Experimentul său a fost următorul. A luat un şoarece încrucişat, denumit tulpina X, şi i-a injectat *la naştere* măduvă osoasă dintr-o tulpină încrucişată diferită, Y Şase săptămâni mai târziu, a transplantat şoarecelui piele din tulpina Y În mod normal, dacă pielea este transplantată de la şoarecii Y la şoarecii X, aceasta ar fi rapid respinsă, dar, în mod remarcabil, a constatat că a fost acceptată de animalul care a primit măduvă osoasă de tip Y Pentru a verifica dacă sistemul imunitar al şoarecelui funcţionează încă, acesta a fost transplantat cu piele de la o tulpină diferită, pe care o putem numi Z. De data aceasta, pielea de la Z a fost respinsă. Pe scurt: prin tratarea unui şoarece nou-născut din tulpina X cu măduvă osoasă de la şoarecele Y, acesta devenise tolerant la Y şi putea accepta pielea de la Y, dar nu devenise tolerant la Z. Partea crucială a experimentului a fost atunci când şoarecii X au fost lăsaţi să se dezvolte timp de câteva săptămâni după naştere înainte de a fi injectaţi cu măduvă osoasă de la tulpina Y. De data aceasta, grefele de piele de la Y nu au mai fost acceptate. Aceste experimente au fost repetate de mai multe ori, întotdeauna cu acelaşi rezultat.

Interpretarea de la acea vreme a fost că toleranţa funcţionează imediat după naştere, pregătindu-l pentru viaţă, prin urmare era *neonatală*. Acum ştim că injectarea de celule din măduva osoasă într-un şoarece imediat după naştere stabileşte o formă de *chimerism;* cu alte cuvinte, unele dintre celule supravieţuiesc şi nu sunt respinse, deoarece sistemul imunitar nu s-a dezvoltat complet, iar

şoarecele conţine ţesut din el însuşi, X, precum din Y. Unele dintre celulele din tulpina Y îşi stabilesc reşedinţa în timus şi acţionează pentru a distruge orice celule T anti-Y în curs de dezvoltare, deoarece Y este acum parte din sine. De fapt, sistemul imunitar interpretează sinele în acest caz ca fiind X plus Y. În mod esenţial, atunci când injectarea de măduvă osoasă din tulpina Y are loc câteva săptămâni mai târziu, sistemul imunitar a avut şansa de a se maturiza, celulele T au trecut prin timus şi sunt pregătite să distrugă orice celule străine Y înainte ca acestea să se poată grefa. Pentru a fi corect faţă de Medawar, acesta a fost un experiment de tip *„cutie neagră”,* interpretat cu puţine cunoştinţe despre molecule şi celule, timus şi MHC.5 Rafinarea interpretării, eliminarea sau modificarea acesteia face parte din ştiinţă, este unul dintre punctele sale forte, nu o slăbiciune – paşii greşiţi sunt o parte esenţială a progresului. În plus, toleranţa este în mod notoriu dificil de studiat deoarece, spre deosebire de vaccinare, este prezentată ca un fapt împlinit – începe să apară înainte de naştere, deci este dificil de manipulat în experimente.

La momentul respectiv, experimentele lui Medawar se bazau încă pe noţiunea de sine versus non-sine şi nu erau implicaţi germeni infecţioşi, ci doar ţesut sănătos, deci cum se potriveşte aceasta cu ideea lui Janeway de non-sine infecţios şi cu pericolul lui Matzinger? Pielea transplantată de la un individ diferit este interpretată, dacă doriţi, ca un fel de infecţie, deoarece exprimă molecule MHC diferite care stimulează celulele T, după cum vom vedea în capitolul 13. Iar pericolul cerut de Matzinger ar fi furnizat cu siguranţă de toate tăieturile şi cusăturile grefelor.

Pe lângă cercetările sale, Medawar a fost foarte respectat pentru opiniile sale cu privire la modul în care funcţionează ştiinţa. El a contestat percepţia ştiinţei ca fiind acumularea de fapte în conformitate cu „metoda ştiinţifică”. El scria: „Oamenii de ştiinţă sunt oameni cu temperamente foarte diferite care fac lucruri diferite în moduri foarte diferite.

Printre oamenii de ştiinţă se numără colecţionari, clasificatori şi ordonatori compulsivi; mulţi sunt detectivi prin temperament şi mulţi sunt exploratori; unii sunt artişti şi alţii artizani. Există poeţi-ştiinţifici şi filosofi-ştiinţifici şi chiar câţiva mistici”. Un om de ştiinţă este ceea ce face un om de ştiinţă! Deşi a fost publicată în urmă cu o jumătate de secol, cartea lui Medawar *„ Sfaturi pentru un tânăr om de ştiinţă”* este încă o lectură convingătoare[6]. Aş putea adăuga că oamenii de ştiinţă inovatori îşi asumă riscuri şi au încredere în intuiţia lor.

Celule T reglatoare

Toleranţa impusă prin selecţia celulelor T pe măsură ce trec prin timus şi a celulelor B prin măduva osoasă este cunoscută sub numele de toleranţă *centrală.* Acesta este un concept perfect satisfăcător; toate celulele care ar putea reacţiona la sine sunt eliminate la sursă. Dar, după cum descoperă orice mandarin în guvern, controlul central este departe de a fi complet infailibil, iar unele probleme sunt mai bine lăsate în seama comunităţilor locale. Deoarece câteva celule T şi B necinstite pot fi extrem de distructive dacă trec de punctele de control ale timusului şi măduvei osoase, sunt necesare controale suplimentare în cazul în care celulele potenţial periculoase încep să se deplaseze prin sânge şi limfa. Una dintre principalele forme ale acestui control suplimentar este asigurată de un set special de celule T cunoscute sub denumirea de celule T reglatoare sau Tregs.

Tregs au avut o istorie tumultoasă. În 1970, experimentele au arătat că unele astfel de celule, denumite iniţial celule T supresoare, au atenuat răspunsurile imune. Totuşi, unele dintre experimentele iniţiale care au demonstrat existenţa lor au fost dificil de interpretat, iar în unele cazuri au fost eronate. Au existat multe dezacorduri. Situaţia a devenit atât de complicată şi de greu de interpretat, încât una dintre cele mai importante reviste de imunologie a refuzat

categoric să publice orice articol despre Tregs. Un imunolog proeminent din Londra mi-a spus încă din anii 1980 a demonstrat că Tregs funcţionează în experimentele sale, dar climatul era atât de otrăvitor încât nimeni nu dorea să ştie. Alegerea de a studia Tregs a fost o sinucidere ştiinţifică.

În ceea ce priveşte Tregs, oamenii de ştiinţă au strâns iniţial rândurile şi au luat colectiv o greşită. Majoritatea laboratoarelor sunt întreprinderi mici care se bazează pe finanţare pentru a se menţine în activitate. Cei suficient de inteligenţi şi de norocoşi pentru a beneficia de o finanţare adecvată pentru mai mulţi ani pot planifica din timp şi pot efectua unele experimente pe termen lung, chiar dacă multe dintre acestea nu . Cei care nu beneficiază de o finanţare atât de generoasă trebuie să ia decizii strategice, să îşi propună să lucreze la ceva care va oferi rezultate pentru lucrări publicabile, astfel încât să poată fi atrase fonduri pentru următoarea serie de experimente. În această situaţie, este uşor de înţeles cum există tentaţia de a efectua lucrări care au şanse mari de a fi publicate, mai degrabă decât ceva riscant. Unele laboratoare care au persistat în urmărirea Tregs s-au trezit fără sprijin, iar carierele cercetătorilor s-au blocat. O mare parte din ştiinţă se bazează pe competiţia pentru finanţare, prin sistemul de evaluare inter pares, iar politica poate fi brutală. Aşa se face că celulele T reglatoare, deşi propuse pentru prima dată în 1970, au intrat în clandestinitate, iar oricine solicita sprijin financiar pentru a le studia era considerat, în cel mai bun caz, prost şi, în cel mai rău caz, nebun.

Apoi, mijlocul anilor 1990, un cercetător japonez curajos, Shimon Sakaguchi, a precipitat o schimbare radicală. După ani de experimente deconcertante, că celulele Treg erau confundate cu celulele T activatoare, deoarece purtau proteine similare pe suprafaţa celulelor lor. Odată ce munca de pionierat a lui Sakaguchi a stabilit markerii proteici de bună credinţă pentru identificarea Tregs, alţi imunologi au

sărit imediat în barca Tregs şi, după un deceniu sau mai mult ca *bestia neagră* a imunologiei, Tregs au devenit culmea modei. Identificarea unor proteine suplimentare specifice Treg-urilor a reprezentat un pas important în convingerea scepticilor rămaşi; în special o proteină, FoxP3, care conduce la dezvoltarea Treg- urilor. Persoanele cu defecte ale genei FoxP3 nu au Tregs, iar atacul imunitar asupra propriilor ţesuturi poate deveni galopant dacă nu este limitat. Una din 1,6 milioane de persoane suferă de o lipsă a proteinei FoxP3, ceea ce cauzează o afecţiune autoimună numită sindromul IPEX, în care sistemul imunitar atacă propriile ţesuturi şi organe ale organismului. Simptomele, inclusiv diareea, diabetul şi eczema, care apar devreme în viaţă, pot fi tratate cu medicamente imunosupresoare, dar un tratament necesită un transplant de celule stem, prin înlocuirea albe defecte cu altele care au o genă FoxP3 funcţională.

Rezultatul anilor de experimente minuţioase a fost constatarea că toleranţa imunologică, la fel ca toleranţa în viaţa personală, este ceva care trebuie dezvoltat şi la care trebuie să se lucreze. După cum s-a menţionat, toleranţa este controlată la nivel central, deoarece celulele T trec prin timus, iar celulele B sunt selectate în măduva osoasă. Cu toate acestea, odată intrate în circulaţie, Treg-urile sunt cele care impun ceea ce se numeşte toleranţă periferică. Modul în care Tregs îşi exercită influenţa calmantă nu este clar, dar un mecanism ar putea fi sau concurenţa pentru factorii de stimulare solubili, cum ar fi interleukina-2, astfel încât să nu fie suficientă pentru a activa celulele T distructive.

În ciuda tuturor acestor descoperiri, modul în care organismul distinge o ameninţare de ceva benign nu este încă pe deplin înţeles. De exemplu, cum de numeroasele bacterii din intestin şi de pe piele sunt atât de uşor tolerate? O explicaţie simplă este că unele organe conţin antigene care sunt potenţial ascunse de sistemul imunitar şi

nu sunt expuse liber supravegherii. Aceste locuri privilegiate din punct de vedere imunologic, cum ar fi ochii şi testiculele, sunt închise şi este puţin probabil să fie infectate, iar celulele T care pot reacţiona la acestea nu sunt eliminate în timus. Un ochi lezat va elibera în circulaţie proteine care pot provoca un răspuns imun la antigenele ascunse care, odată stabilit, poate compromite atât ochiul lezat, cât şi cel sănătos. Un alt caz special de privilegiu imun este placenta. După cum s-a menţionat, fătul şi placenta sa sunt codificate de o contribuţie egală de gene de la mamă şi de la tată; de fapt, fătul este ca un transplant străin. Atunci de ce nu este respins? Acesta este un domeniu de cercetare intensă, deoarece înţelegerea motivului pentru care supravieţuieşte ar putea ajuta clinicienii să suprime răspunsurile nu numai la transplanturi, ci şi la organele proprii, ca în cazul bolilor autoimune. Placenta a fost neglijată ca organ de studiu, poate pentru că este aruncată la naştere şi se găseşte doar la femeile însărcinate. Dar cercetătorii încep acum să vadă că acest organ mare, fascinant şi complex ne poate învăţa multe despre toleranţă.7

Putem manipula toleranţa?

Începând cu Medawar, imunologii s-au gândit la modalităţi ingenioase de a induce toleranţa, fie pentru a reduce simptomele autoimunităţii, fie pentru a permite transplantul. Deoarece majoritatea dintre noi suntem toleranţi la antigenii pe care îi mâncăm sau îi inhalăm, s-a încercat inducerea toleranţei prin aceste mijloace. De exemplu, şoarecii pot fi determinaţi să inhaleze antigene peptidice într-o soluţie sărată slabă, iar răspunsul acestor animale la expunerea ulterioară la antigenele respective este apoi diminuat. O abordare similară poate fi utilizată pentru a încerca desensibilizarea copiilor la arahide, după cum se explică în capitolul 12.

Sfântul Graal al transplantului este utilizarea unui organ de

la un donator cu un tip de ţesut diferit, un tip de ţesut MHC diferit de cel al primitorului, în loc să treacă prin căutarea laborioasă a unei compatibilităţi. După cum vom discuta în capitolul 13, sistemul imunitar al primitorului detectează acest lucru ca pe o ameninţare, dar un tânăr cercetător în dermatologie de la Sloan Kettering Memorial Cancer Center din New York a crezut că a dezvoltat o modalitate de a face exact acest lucru. Dr. William Summerlin a descoperit că putea transplanta piele de la un şoarece negru la un şoarece alb, două tulpini cu tipuri diferite de ţesut MHC, dacă pielea era condiţionată prin cultivarea ei în laborator timp de câteva săptămâni. După câteva succese, a fost convocat de şeful său, imunologul Robert Good, pentru a-i arăta dovezile. Summerlin a ales un şoarece alb cu cea mai convingătoare pată de piele transplantată pentru a-l duce în biroul lui Good, la ultimul etaj al clădirii. În lift, Summerlin a observat că pata neagră de piele se luminase puţin, aşa că, pentru a crea o impresie mai bună şefului său, a retuşat-o cu un marker permanent negru! După întâlnirea cu încântatul Robert Good, şoarecele a fost returnat la adăpostul de animale. Tehnicienii au observat apoi că culoarea neagră se împrăştiase şi putea fi îndepărtată uşor prin aplicarea unui pic de alcool pe pielea şoricelului. Spre consternarea lui Summerlin, l-au anunţat imediat pe Good. S-a dovedit că peticul de piele fusese parţial acceptat de şoarece, deşi fără intervenţia markerului era de un gri nu foarte convingător. O investigaţie a arătat că există o explicaţie raţională: din cauza unor lucrări neglijente, tulpinile de şoareci albe şi negre nu au fost crescute complet separat, iar unele exemplare cu blană albă aveau o filiaţie mixtă; acestea au moştenit unele gene pentru tipul de ţesut, MHC, al tulpinii negre, motiv pentru care nu au avut nicio problemă în a accepta pielea *străină.*

Bietul Summerlin a fost diagnosticat ca suferind de traume emoţionale din cauza surmenajului şi s-a mutat din cercetare pentru a practica medicina în Louisiana. Cartea

lui Joseph Hixson despre acest scandal*, The Patchwork* Mouse8 , povesteşte cum Summerlin a făcut două greşeli de judecată. Una constat în desfăşurarea defectuoasă a experimentelor sale. În cele din urmă, aceste neajunsuri ar fi fost descoperite pe măsură ce alţi cercetători nu reuşeau să repete descoperirile şi, cu timpul, ar fi fost iertat. A doua a fost îmbunătăţirea rezultatelor cu un marker, o greşeală catastrofală care a dus la decăderea sa.

Din păcate, Summerlin a îmbunătăţit rezultatele despre care era convins că sunt corecte, dar de fapt nu erau. Având în vedere disponibilitatea oamenilor, de la preşedinţi în jos, de a minţi şi de a trişa dacă acest lucru le convine, nu putem decât să ne întrebăm câte cazuri similare de manipulare rămân nedetectate. Trişarea în experimentele de laborator este un joc perdant, deoarece orice truc va fi descoperit atunci când alţii vor încerca să repete experimentele. Experimentele pe termen lung, studiile pe medicamente şi seturile mari de date care sunt dificil de repetat rapid trebuie monitorizate cu atenţie. Atunci când reputaţia şi banii sunt în joc, se pare că este întotdeauna posibil, în special pentru mass-media şi companiile farmaceutice, să se găsească un om de ştiinţă care să susţină un anumit punct de vedere. Nu este nimic în neregulă cu exprimarea unor opinii diferite, dar, aşa cum am învăţat de la fumători şi de la industria tutunului, de la anti-vaxxeri şi de la negaţioniştii schimbărilor climatice, este mai important ca niciodată să evaluăm dovezile în mod obiectiv.

Majoritatea oamenilor de ştiinţă au integritatea de a şti că falsificarea datelor este inadmisibilă. Aceasta scopului şi raţiunii ştiinţei. Din păcate, în unele ţări, avansarea personală depinde de numărul lucrări de cercetare publicate. A apărut o industrie artizanală, cunoscută sub numele de fabrica de hârtie, care vinde lucrări de cercetare false. Din 2020, au fost detectate mii de lucrări false, dar nu au fost retractate.9 Unii oameni nu au nicio ruşine; revistele

primesc numeroase lucrări în care numele autorilor au fost schimbate, astfel încât lucrările să poată fi retrimise în mod repetat.

Păcatul antigenic original

Păcatul antigenic iniţial este un caz special de evitare a imunităţii de către gripă, care merită menţionat doar pentru numele său atrăgător. Termenul a fost inventat în anii 1950 de primul american care a izolat virusul gripal, Thomas Francis Jr, care era profesor de epidemiologie la Universitatea din Michigan, pentru a explica doctrina conform căreia prima doză de gripă pare să influenţeze răspunsurile ulterioare la variantele virusului[10]. Tatăl lui Francis era preot prezbiterian, ceea ce poate explica utilizarea de către acesta a unor expresii precum „binecuvântarea imunităţii induse” în lucrarea sa ciudată, din 1960, al cărei prim paragraf este o încântare:

[NFLUENZA a fost întotdeauna un amestec de romantism şi teroare; de realitate şi fabulă; de idei noi şi vechi. Diferitele sale denumiri populare: gluma veselă, noua plăcere, noua cunoştinţă, boala galanţilor, boala la modă, influenza di freddo sau influenza di coeli, la grippe, gripa, virusul ăsta – toate indică o neplăcere veselă. Dar sunt intercalate poveştile unor experienţe dăunătoare. Unii cred că boala transpiraţiei din Anglia din 1485, care a decimat armata lui Richmond după înfrângerea lui Richard al 111-lea la Bosworth Field, a fost gripa. Pandemia din 1743 pare să fi fost calamitoasă. Termenul de „ciumă albastră”, atribuit lui Horace Walpole, sau numele de Blitzkatarrh prevăd trăsături ale episodului devastator din 1918.

Nu sunt sigur că editorii, cu un ochi pe concizie, ar lăsa asta să treacă în zilele noastre. Conceptul cu încărcătură teologică, rezumat la „prima gripă este pentru totdeauna”, a apărut din cauza următorului fenomen. S-a observat că o a doua infecţie cu gripă tinde să favorizeze generarea de

anticorpi la epitopi comuni tulpinii infectante şi tulpinii anterioare. Sistemul imunitar se bazează pe celulele de memorie care s-au dezvoltat timpul primei infecţii. Această strategie are sens, deoarece celulele B de memorie pot fi mobilizate mai rapid decât celulele T naive, aceasta fiind, până la urmă, baza imunizării. În anii următori, pe măsură ce virusurile gripale evoluează şi scapă recunoaşterii, apar tulpini cu antigeni diferiţi, iar dependenţa sistemului imunitar de reemiterea anticorpilor anteriori devine mai puţin eficientă. La 70 de ani de la proclamarea lui Francisc, păcatul antigenic original are unii detractori, dar numele său rămâne viu, consacrat în folclorul imunologic.

Vedem deci că recunoaşterea unei ameninţări este o chestiune delicată. O

strategie de apărare complexă este inutilă dacă nu este capabilă să simtă pericolul cu precizie şi rapiditate. Sistemul nostru imunitar utilizează numeroase indicii pentru a se asigura că răspunsurile sunt adecvate şi proporţionale şi că antigenii inofensivi sunt ignoraţi. Ţine-ţi prietenii aproape şi duşmanii mai aproape.[1]

* Filosofii nu se pot pune de acord asupra a ceea ce este sinele, dar vom lăsa această problemă complicată în seama lor.

* Câinele ei, Galadriel Mirkwood, a fost autorul uneia dintre lui Matzinger, spre marea nemulţumire a editorului când a .

Al Pacino, în The Godfather, după Sun Tzu, 500 î.Hr.

Război civil

Autoimunitate

Sistemul nostru imunitar este menit să ne protejeze, atunci de ce ne atacă uneori şi, ocazional, ne ucide? Mecanismele elaborate de control şi echilibrare a armamentului nostru imunitar cedează uneori, devin renegate, provocând un bombardament feroce asupra propriilor noastre ţesuturi. Din ce în ce mai mulţi dintre noi par sufere de afecţiuni autoimune debilitante, cum ar artrita, diabetul şi scleroza multiplă. Ce transformă ţesuturile noastre inofensive în ţinte de distrugere?

peste o sută de afecţiuni autoimune, fiecare afectând diferite părţi ale corpului nostru. Ce au acestea în comun? Care sunt cauzele lor? Cum le putem vindeca? Pentru a încerca să răspundem la aceste întrebări, să examinăm câteva exemple clasice.

La vârsta de douăzeci şi unu de ani, Jacqueline du Pré l-a întâlnit pe Daniel Barenboim la o petrecere din Londra şi, chiar înainte să vorbească, s-au aşezat împreună şi au cântat o sonată de Brahms.1 Du Pré a început să cânte la violoncel la vârsta de cinci ani şi, 1966, la momentul acelei legături, era recunoscută la nivel internaţional ca una dintre cele mai desăvârşite violonceliste. Profesorul ei, Rostropovici, a considerat-o singura din generaţia sa care putea săi preia ştafeta, iar mai târziu avea să scoată din repertoriul său concertul pentru violoncel al lui Elgar, atât de definitivă era lui du Pré. Nu la mult timp după ce s-au cunoscut, du Pré şi Barenboim au zburat la Ierusalim, ea s-a convertit la iudaism şi s-au căsătorit la de Vest. Erau perechea de vis a muzicii, cuplul iubit, solicitat peste tot pentru interpretarea şi înregistrarea unora dintre cele mai bune interpretări.

Cunoscută, pe bună dreptate, drept „Smiley” soţului ei, du Pré a avut o viaţă fermecată, atingând un vârf pe care puţini dintre noi şi-l pot imagina, talentată, frumoasă şi iubită.

În câţiva ani, du Pré a început să-şi piardă sensibilitatea degetelor, iar criticii muzicali, sensibili la orice imperfecţiune, nu au fost prea elogioşi la adresa ei, pe măsură ce interpretarea ei se deteriora. Tecile de mielină care îi protejau neuronii, precum învelişul de plastic al cablurilor electrice, erau atacate de sistemul său imunitar; ea suferea de o afecţiune autoimună numită scleroză multiplă. Presiunile asupra muzicienilor de talie mondială, de la care se aşteaptă să uimească la fiecare concert, sunt enorme. După cum a spus Barenboim mai târziu, provocarea este să trăieşti cu o modestie extremă şi, în acelaşi timp, cu siguranţă de sine, străduindu-te să fii cel mai bun fără să compromiţi talentul. Beethoven, care a devenit surd mai târziu în viaţă, ar fi înţeles agonia pierderii crude a unei muziciene superbe din cauza infirmităţii, care a apărut în cazul lui du Pré înainte ca ea să împlinească treizeci de ani. În ultimii săi ani de viaţă, fost ţintuită într-un scaun cu rotile, zâmbind în continuare, ascunzând durerea bolii şi pierderea vocii, a muzicii sale. Scleroza sa multiplă s-a agravat rapid şi a murit la vârsta de 42 de ani.

Evoluţia clinică a sclerozei multiple este ineluctabilă, dar pot exista unele perioade de ameliorare, în aşa-numita sa traiectorie recurentă şi remitentă. Medicamentele corticosteroide pot ajuta la prevenirea recidivelor, dar au un efect redus asupra progresiei necontenite a bolii. Acestea atenuează răspunsurile imune şi sunt un instrument esenţial, deşi oarecum brutal, pentru tratamentul autoimunităţii şi, după cum vom vedea în capitolele următoare, pentru tratarea alergiilor şi a transplantului. Acestea au însă efecte secundare îngrijorătoare atunci când sunt administrate pe termen lung, inclusiv creşterea în greutate, o faţă caracteristică de

„lună” şi o postură aplecată. Paradoxal, ele pot fi salvatoare şi în cazul infecţiilor. Înainte ca vaccinurile Covid-19 să fie disponibile, un sistem imunitar eficient era important pentru a combate infecţia cu virusul SARS-CoV-2, dar la unii pacienţi care s-au îmbolnăvit grav, s-a dovedit că imunitatea prea exuberantă era contraproductivă şi vieţile au fost salvate prin tratarea acestora cu dexametazonă steroidică pentru a reduce imunitatea.2

şi alte medicamente pentru tratarea sclerozei multiple. În 1993, o formă de interferon s-a dovedit a fi utilă şi, de atunci, alte tratamente dovedit eficiente, în special dacă boala este la timp.3 Unul dintre aceste tratamente de succes, cu o versiune a anticorpului Campath-l (a se vedea capitolul 6), reduce numărul de celule B şi T, restabilind toleranţa imunitară. Din păcate, acesta a venit prea târziu pentru du Pré. Un alt tratament implică transplantul de celule stem. În cadrul acestei proceduri, celulele imunitare defecte sunt ucise prin doze agresive de chimioterapie şi sunt înlocuite cu celule stem din propriul sânge al pacientului, care repornesc sistemul imunitar de la zero. Această procedură funcţionează doar la unii pacienţi şi nu a fost încă testată temeinic în cadrul unor studii clinice*. De asemenea, există aşa-numitul tratament „scaun otrăvit”. Acesta a apărut după ce oamenii din mai multe oraşe europene au suferit de erupţii cutanate fără o cauză aparentă. Originea misterioaselor afecţiuni ale pielii a fost în cele din urmă identificată cu o substanţă chimică numită fumarat, utilizată ca fungicid la expedierea canapelelor. Din întâmplare, unii pacienţi cu psoriazis şi scleroză multiplă au descoperit că fumaratul, un imunosupresor, era eficient în reducerea unora dintre simptomele ambelor afecţiuni.[4] Testele care utilizează anticorpi modificaţi pentru a viza celulele T, fără a induce coagularea trombocitelor, sunt, de asemenea, promiţătoare în blocarea apariţiei de noi leziuni.[5]

De ce sistemul imunitar al lui du Pré s-a întors împotriva ei? După cum am învăţat mai devreme, mai multe controale de

siguranţă asigură toleranţa faţă de ţesuturile proprii şi orice celule T şi anticorpi periculoşi care s-ar putea bloca din greşeală pe propriile noastre ţesuturi sunt şterşi sau dezactivaţi prin toleranţă centrală sau periferică. La microscop, ţesuturile autoimune sunt în general inflamate şi adesea infiltrate vizibil cu limfocite, ca şi cum ar fi infectate, dar nu există niciun semn de organism infecţios. Cu alte cuvinte, alarma sună, dar nu există niciun semn de intrus. În schimb, sistemul imunitar atacă violent chiar lucrul pe care ar trebui să-l apere. Inflamaţia este puternică şi dramatică şi, uneori, după o infecţie, ne confruntăm cu probleme precum dureri articulare sau erupţii cutanate, însă aceste simptome dispar în general după ce infecţia dispare. La câteva persoane ghinioniste, inflamaţia insidioasă devine autoimunitate cronică, debilitantă şi chiar ameninţătoare de viaţă.

Ce putem învăţa studiind cele peste o sută de afecţiuni autoimune diferite? Ce au ele în comun? Tiroida, de exemplu, este frecvent afectată de bolile autoimune, în tiroidita Hashimoto şi boala Grave, la fel ca glandele suprarenale (în boala Addison), stomacul (în anemia pernicioasă) şi pancreasul (în diabetul de tip 1). Aceste organe sunt bine aprovizionate cu sânge şi produc intermitent proteine specifice organului, ceea ce poate ajuta la explicarea dificultăţii sistemului imunitar de a le accepta ca făcând parte din sine. În tulburările nespecifice organului, cum ar fi vasculita şi lupusul eritematos sistemic (cunoscut şi sub numele de LES sau lupus) , pielea, rinichii şi articulaţiile sunt frecvent afectate, în parte, se crede, deoarece grupurile de antigeni şi anticorpi tind să rămână blocate în capilarele minuscule care pătrund în aceste zone. În plus faţă de aceste afecţiuni autoimune relativ frecvente, există multe alte tipuri rare, inclusiv unele în care imunitatea nu a fost iniţial suspectată, cum ar narcolepsia, o tulburare de somn.

În ciuda gamei uluitoare de ţesuturi diferite care pot fi

afectate de bolile autoimune, toate acestea par să se datoreze unei discriminări inadecvate între sine şi non-sine de către sistemul imunitar adaptiv – cu alte cuvinte, de către anticorpi şi celulele T. În unele cazuri, ţinta anticorpilor a fost identificată. În boala Grave, de exemplu, anticorpii apar împotriva unei singure proteine organul tiroidian şi stimulează producţia nereglementată de hormoni tiroidieni – hipertiroidismul. În miastenia gravis, anticorpii mai degrabă blochează stimulează, deoarece interferează cu receptorii care transmit semnale de la nervi pentru a activa muşchii, ceea ce duce la slăbiciune musculară debilitantă. În ambele afecţiuni, anticorpii se leagă de molecule ţintă unice. În lupus, în schimb, o gamă largă de ţesuturi sunt afectate de anticorpi care, dintr-un motiv necunoscut, se ridică la componentele celulare care, în mod normal, sunt închise în interiorul celulei. Deficienţele în proteinele complementului (capitolul 3) predispun la lupus, ceea ce este poate de înţeles, deoarece complementul este implicat în eliminarea complexelor imune din circulaţie. O modalitate de a reduce producţia de anticorpi în lupus este de a viza celulele B cu ajutorul celulelor T modificate care se fixează pe CD17, o proteină de pe suprafaţa celulelor B.7

În unele afecţiuni, celulele T atacă direct ţesutul, iar anticorpii nu au niciun rol principal. Capacitatea distructivă a acestor celule T „autoreactive” poate fi observată doar într-un model de scleroză multiplă la şobolani. Şobolanii nu suferă în mod normal de scleroză multiplă, dar imită boala dacă sunt injectaţi cu proteină bazică de mielină (proteina care acoperă nervii), împreună cu un adjuvant puternic care „rupe toleranţa” – mai degrabă ca o formă agresivă de vaccinare, dar antigenul ţintă este o proteină proprie.

Şobolanii trataţi în acest mod suferă de slăbiciunea sau paralizia caracteristică sclerozei multiple, oferind astfel un model experimental pentru studiul de către oamenii de ştiinţă. Celulele T şi anticorpii pot fi recoltaţi de la aceste

animale şi injectaţi în şobolani neafectaţi. Atunci când celulele T sunt transferate, fără anticorpi, animalele receptoare dezvoltă o formă de paralizie, ceea ce dovedeşte un rol direct al celulelor T. În majoritatea cazurilor de autoimunitate, nu este clar dacă celulele T sau B sunt direct vinovate, dar întrucât celulele T au rolul de a ajuta celulele B să producă anticorpi, ele trebuie să fie implicate la un anumit nivel, chiar dacă daunele sunt provocate chiar de anticorpi.

Putem încerca să cu precizie care este cauza unei boli autoimune prin studierea celulelor T şi a anticorpilor de la pacienţi. Acest lucru este mai uşor de spus decât de făcut, deoarece cele mai multe afecţiuni autoimune se manifestă la nivelul pacientului, rămânând nedetectate ani de zile înainte de a fi recunoscute. Până atunci, există o mulţime de „zgomot” imunologic, deoarece inflamaţia stârneşte multe celule T şi anticorpi atunci când ţesuturile sunt deteriorate. În acest caz, există puţine şanse de a detecta conducătorii insurecţiei. Chiar dacă reuşim să depistăm celulele T sau anticorpii care lezează ţesuturile sănătoase ale unui pacient, nu putem şti dacă acestea au declanşat boala sau dacă au apărut pur şi simplu ca răspuns la revărsarea antigenelor din ţesuturile lezate atunci când au început să apară simptomele pacientului. În ciuda unei cantităţi uriaşe de muncă detaliată, evenimentele iniţiale, factorii declanşatori, rămân necunoscuţi.

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă este o altă afecţiune autoimună extrem de debilitantă, a cărei cauză şi tratament ar putea fi aproape de descoperite. AR afectează aproximativ 2 % dintre noi, de trei ori mai multe femei decât bărbaţi. În această boală, sinoviala, ţesutul moale al articulaţiilor, cum ar fi cele de la genunchi, şold, umăr, mâini şi picioare, este infiltrată de suspecţii inflamatori obişnuiţi: celulele T şi celulele B, precum şi unele neutrofile şi macrofage. Artrita

reumatoidă poate fi diferenţiată de cealaltă formă frecventă de artrită, osteoartrita, care se datorează, de obicei, uzurii materialului care absoarbe şocurile dintre articulaţii la .

Activarea celulelor T este probabil un eveniment primar în poliartrita reumatoidă. Atunci când pacientii sunt clasificaţi în funcţie de tesut, multi dintre ei prezintă o anumită moleculă MHC de clasă II, HLA-DR4, ceea ce sugerează că prezentarea anumitor peptide de către această proteină pe suprafaţa celulei (după cum se explică în capitolul 8) este responsabilă de stimularea anumitor celule T specifice. Această pistă a fost continuată prin investigarea pacienţilor cu variaţii subtile ale HLA-DR4. Subtipurile de HLA-DR4 asociate poliartritei reumatoide prezintă toate o canelură caracteristică de legare a peptidelor la antigen, un indiciu esenţial că anumite peptide prezentate de aceste molecule stimulează receptorii celulelor T care precipită atacul asupra articulaţiilor.

Un alt indiciu privind cauza artritei reumatoide provine din anticorpii pacienţilor. Mulţi pacienţi au anticorpi care par să se lege de proteine care au fost modificate de o enzimă care transformă un singur element constitutiv al proteinelor, aminoacidul arginină, în mod normal încărcat pozitiv, în aminoacid neutru citrulină. Aceasta este o modificare subtilă, dar sistemul imunitar se pricepe să detecteze diferenţele, oricât de mici. Cu aceste informaţii, putem începe să construim o ipoteză: dacă o infecţie declanşează producerea acestei enzime, care apoi transformă arginina din unele proteine ale pacientului în citrulină? Peptidele alterate din aceste proteine ar putea fi apoi prezentate ca antigene legate de canelurile moleculelor HLA-DR4. Deoarece peptidele sunt modificate de enzimă, ele nu mai sunt recunoscute ca „proprii” de către sistemul imunitar, astfel încât stimulează celulele T. În acelaşi timp, acestea recrutează celulele B pentru a produce anticorpi împotriva proteinei modificate. Cu alte cuvinte, o mică modificare a proteinelor noastre face să

pară străine şi demne de atac.

Această ipoteză pare plauzibilă, dar ridică mai multe întrebări, cum ar fi ce fel de infecţie declanşează producerea enzimei şi de ce sunt afectate articulaţiile? În mod curios, fumătorii de tutun oferă câteva indicii esenţiale. Artrita reumatoidă este mai frecventă la fumători decât la nefumători, iar fumătorii obişnuiţi tind să sufere de parodontită, o infecţie severă a gingiilor care, dacă persistă, duce la pierderea dinţilor. Infecţia gingiilor este adesea cauzată de bacterii precum *Porphyromonas gingivalis,* care se întâmplă să producă enzima care transformă arginina în citrulină. Ce se întâmplă dacă inflamaţia cronică şi eroziunea osoasă cauzate de aceste bacterii modifică proteinele proprii din jurul dinţilor fumătorului? Peptidele din proteinele modificate legate în canelurile HLA-DR4 ar putea fi apoi prezentate celulelor T, care ar ajuta celulele B să producă anticorpi împotriva lor. Această idee este una dintre cele mai bune piste din ultimele decenii pentru înţelegerea cauzei artritei reumatoide. Dar, staţi puţin, cum explică ea de ce sunt afectate articulaţiile? Legătura esenţială ar putea fi similitudinea dintre mediul osos local al dinţilor şi al articulaţiilor noastre. De-a lungul anilor de mişcare, articulaţiile sunt supuse traumelor, leziunilor şi inflamaţiilor asociate, care pot favoriza alterarea proteinelor de către enzimele din aceste articulaţii, atrăgând celulele T activate de boala gingiilor care ajung în circulaţie. Atunci când se acumulează suficient anticorp împotriva proteinei alterate, acesta tinde să formeze complexe cu antigenul său ţintă, iar aceste complexe se acumulează în articulaţii, provocând mai multă inflamaţie. Ca în cazul celor mai multe alte afecţiuni autoimune, inflamaţia poate începe ca un foc mic care se transformă încet într-un incendiu. Indiferent de mecanism, povestea este departe de a se fi încheiat. Nu toţi pacienţii cu poliartrită reumatoidă au anticorpi împotriva proteinei modificate, iar mulţi dintre ei nu au fumat niciodată, astfel

încât este foarte posibil să existe şi alte mecanisme în joc care favorizează eroziunea articulaţiilor.

Renoir era un fumător inveterat. Artistul a fost fotografiat de mai multe ori. Priviţi cu atenţie şi imaginile care îl înfăţişează sunt dovada unui lucru care i-a afectat picturile mai târziu în viaţă, şi anume artrita reumatoidă. Umflăturile articulaţiilor mâinilor lui Renoir sunt clar vizibile în fotografiile din 1896 încoace, când avea cincizeci şi cinci de ani. Într-un tablou îşi ţine pipa, iar în altul, realizat la vârsta de şaizeci şi doi de ani, se chinuie să ţină în mod natural o ţigară cu mâna strâmbă. Simptomele lui Renoir s-au dezvoltat în jurul vârstei de cincizeci de ani şi s-au agravat treptat, ajungând la un handicap grav când avea şaptezeci de ani. În ciuda deformărilor provocate boală, el nu a încetat niciodată să picteze. Potrivit nepotului său, Renoir a continuat să îşi ruleze propriile ţigări în timp ce producea alte sute de picturi. Până la vârsta de şaizeci de ani, folosea un . Starea sa s-a deteriorat, iar artrita i-a afectat în cele din urmă coloana vertebrală. Din 1912, a fost ţintuit într-un scaun cu rotile, cu picioarele înfăşurate în bandaje sau purtând papuci, deoarece nu mai putea suporta pantofii. Boala i-a afectat starea generală de sănătate, a slăbit şi s-a mutat căldura din sudul Franţei pentru a-şi găsi alinarea. Chiar şi acolo, îi era adesea frig şi stătea pe un scaun acoperit cu şaluri, cu o pisică în poală pentru confort. Unele dintre picturile sale pot fi datate din această perioadă firelor de păr de pisică vopsea. Şi-a adaptat tehnica de pictură la starea sa până când, în cele din urmă, pensula a trebuit să fie fixată în mâinile sale slăbite, aplicând aceleaşi unsprezece culori din paleta sa8.

Tratamentul artritei reumatoide are o istorie ruşinoasă, deoarece multe dintre primele medicamente au făcut mai mult rău decât bine. Majoritatea pacienţilor cu artrită spun că durerea lor este mai mare pe vreme rea, dar un studiu

care a înregistrat simptomele şi vremea pe o perioadă de cincisprezece luni nu a evidenţiat o astfel de corelaţie.(9) Începem să producem medicamente mai eficiente, inclusiv cele care includ anticorpi monoclonali, după cum vom vedea mai târziu.

Diabet de tip *1* (T1D)

Majoritatea dintre noi cunoaştem pe cineva cu o altă boală autoimună gravă, diabetul de tip 1. T1D prezintă interes pentru cercetare, deoarece distrugerea imunitară în această boală vizează în mare măsură anumite celule din pancreas. Diabetul a fost recunoscut încă de când egiptenii antici, în urmă cu peste trei mii de ani, au descris o afecţiune care implica sete excesivă, urinare şi pierdere în greutate. În India, testul tradiţional pentru diabet consta în prezentarea urinei pacientului furnicilor, care se îndreptau spre nivelurile ridicate de zahăr pe care le conţinea. Ei o numeau *madhumeha,* adică urină cu miere sau apă dulce. Şi la Roma, Galen a menţionat diabetul şi a remarcat apariţia sa rară. În secolul al XVIII-lea, Matthew Dobson a raportat în *Medical Observations and Inquiries* că urina persoanelor care suferă de diabet este bogată în glucoză, iar în secolul al XIX-lea se ştia că această afecţiune este fatală. Până de curând, medicii au gustat ei înşişi urina ca parte a diagnosticului. Până în 1995, a fost utilizat termenul de diabet zaharat insulino-dependent, înlocuit în cele din urmă de diabet de tip 1, pentru a distinge această formă juvenilă a bolii de frecventă la adulţi, diabetul de tip 2, adesea asociată cu hiperactivitatea pancreasului şi rezistenţa la insulină care însoţesc obezitatea, pe care le vom analiza în capitolul 20.

Incidenţa diabetului de tip 1 creşte cu un procent alarmant de 4 % de la an la an. Prevalenţa bolii este ridicată în Regatul Unit, dar există 350 de milioane de bolnavi în întreaga lume. Potrivit Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii,

este a şaptea cauză de deces ca frecvenţă. În prezent, datorită insulinei sintetice, majoritatea persoanelor care suferă de această afecţiune supravieţuiesc destul de bine şi, după aspectul lor exterior, nu ai şti niciodată că sunt diabetice. Canotorul olimpic Steve Redgrave, de exemplu, are diabet de tip 1. Este uşor să această boală banală, dar, din nefericire pentru cei care suferă de diabet de tip 1, traiul cu această boală este extrem de grav.

Insuletele Langerhans, mici grupuri de celule încorporate în pancreas, o fâşie de glandă situată în spatele stomacului, sunt responsabile de producerea insulinei, care este eliberată în fluxul sanguin în funcţie de necesităţi. În pancreasul pacienţilor cu diabet de tip 1, murmuraţii de celule mici cu nuclee mari, celulele T, inundă insulele într-un şir distructiv, lăsând restul pancreasului nevătămat. Specificitatea şi puterea atacului imunitar asupra acestor grupuri celule aparent lipsite de importanţă au consecinţe grave, inclusiv efecte asupra inimii, nervilor, rinichilor şi ochilor, care uneori duc la orbire dacă nu sunt tratate cu succes.

Înfruntarea diabetului de tip 1 necesită vigilenţă pentru a menţine nivelul zahărului din sânge cât mai aproape de normal. Bolnavii trebuie să îşi injecteze zilnic insulină, să îşi monitorizeze şi să mănânce, sau să evite să mănânce, carbohidraţi, după cum este necesar. Când un coleg diabetic de la Stanford s-a trezit hipoglicemic – cu alte cuvinte cu un nivel scăzut de glucoză în sânge – în timp ce mergea spre casă într-o seară, a , ameţit şi confuz. Poliţia a presupus că era dependent de droguri şi a fost arestat şi dus în celulă pentru o noapte. Abia mai târziu au descoperit, după plăcuţa de identificare de la gâtul său, că era diabetic. Diabeticii pot suferi, de asemenea, de hiperglicemie, atunci când există prea multă glucoză în circulaţie, care poate provoca, de asemenea, leşin.

La persoanele sănătoase, producţia de insulină este strâns

reglată în moduri pe care o simplă injectare a hormonului, un tratament obişnuit, nu le poate imita niciodată. Din fericire, în zilele noastre, gestionarea prin monitorizarea atentă a glicemiei este posibilă. Până de curând, un diabetic de tip 1 nou diagnosticat putea fi nevoit să se supună unei vieţi de peste 65 000 de injecţii, care poate fi mai scurtă cu aproximativ 12 ani decât cea a unei persoane sănătoase. Cu toate acestea, acest regim dur era preferabil faţă de acum un secol, înainte să insulina, când un diagnostic de diabet de tip 1 echivala cu condamnarea la aproape înfometare şi la o moarte prematură sigură. O nouă descoperire – pancreasul artificial – promite să revoluţioneze viaţa diabeticilor de tip 1. Acest dispozitiv automatizat de administrare a insulinei utilizează un mic senzor de glucoză introdus sub piele pentru a trimite în permanenţă informaţii privind nivelul glucozei din sânge către o pompă de perfuzie cu insulină, care administrează hormonul prin piele atunci când este necesar. 10

Ca multe alte descoperiri ştiinţifice, descoperirea insulinei este o poveste încurcată, cu răsturnări de situaţie, care implică noroc, muncă grea, gelozie, rivalitate acerbă şi dispute pentru recunoaştere. Descoperirea nu s-a datorat pur şi simplu geniului, ci mai degrabă perseverenţei oamenilor de ştiinţă care nu au reuşit să se impună[11]. Oamenii de ştiinţă germani au demonstrat primii că extirparea pancreasului la câini provoca diabet. În 1901, Eugene Opie, student la medicină la Universitatea Johns Hopkins, a observat că, dacă insulele Langerhans erau conservate, nu diabetul, chiar dacă restul pancreasului era în proastă. Atunci a devenit evident că insulele secretau o substanţă care prevenea diabetul. Numeroşi oameni de ştiinţă au încercat să hrănească pacienţii cu această substanţă sau să le-o injecteze, dar au observat doar efecte adverse. Frederick Banting, din Toronto, a avut ideea că ligaturarea canalului care iese din pancreas ar împiedica enzimele digestive produse de organ să distrugă substanţa

secretată. Pentru a testa această idee, i-a cerut unui coleg cu influenţă în cadrul universităţii, John McCleod, să îi pună la dispoziţie spaţiu de laborator, un asistent şi câţiva câini.

În cadrul unor experimente care nu ar trece de regulile stricte ale eticii animalelor din zilele noastre, Banting şi asistentul său Charles Best au îndepărtat pancreasul de la câini şi au încercat să demonstreze că un extract din organul unui alt câine a vindecat diabetul rezultat. Doar câteva dintre aceste experimente au avut succes, iar unii dintre câini au murit din cauza infecţiilor. Cu toate acestea, experimentele care au funcţionat l-au impresionat suficient de mult pe McCleod, care, cu bunăvoinţă, i-a oferit

mai mult spaţiu de laborator pentru a explora produsul secretat de insulele Langerhans, denumit iniţial isletin, şi a recrutat un biochimist, James Collip, pentru a realiza preparate din pancreas. Fricţiunile dintre Collip şi Banting aproape au distrus proiectul, dar Collip a fost cel care a făcut descoperirea decisivă. Prin răcirea ţesutului pancreatic şi purificarea diferitelor fracţiuni, el a putut păstra factorul activ isletin. Urmând o tradiţie ştiinţifică nobilă, dar riscantă, Banting şi Best s-au injectat cu izletină, fără să aibă alte efecte negative în afară de unele ameţeli. În ianuarie 1922, administrat o doză de izletin pe care o preparaseră ei înşişi unui băiat diabetic de paisprezece ani, Leonard Thompson, dar aceasta nu a funcţionat. Collip a declarat că ştie cum să prepare un extract îmbunătăţit, dar nu a vrut să îi dezvăluie secretul lui Banting şi cei doi bărbaţi aproape că s-au luat la bătaie. Când extractul lui Collip a fost administrat băiatului, acesta a fost salvat de la moarte. Curând au urmat şi alte succese, iar părinţii au venit în număr mare la universitate în speranţa de a obţine tratament pentru copiii lor diabetici. Compania farmaceutică Eli Lilly a reuşit să pregătească insulină în cantităţi suficiente pentru dezvoltarea ulterioară şi au urmat rezultate uimitoare, din ce în ce mai mulţi copii fiind salvaţi.

Banting şi McCleod au primit Premiul Nobel pentru această lucrare, deşi Banting a protestat că Best ar fi trebuit să fie recompensat. McCleod a recunoscut contribuţia lui Collip împărţind cu el banii din premiu. Deşi Best nu a primit premiul, Banting şi Best au devenit nume cunoscute, iar Collip a fost uitat. Şi alţii meritau recunoaştere, dar au fost ignoraţi, inclusiv Israel Kleiner, care a publicat o lucrare detaliată în care arăta că „emulsiile” pancreasului reduc nivelul de glucoză din sânge. Din păcate, cariera sa de cercetător s-a încheiat când laboratorul său a fost închis, iar el a fost nevoit să îşi întreţină familia angajându-se la clinica homeopatică din New York! Kleiner şi-a desfăşurat activitatea cu prudenţă, poate prea prudenţă. În schimb, Banting era determinat, chiar obsedat. Uneori, succesul necesită determinare pură, atâta timp cât există un coleg priceput, precum Collip, considerat de departe cel mai bun om de ştiinţă practică din echipă, care îşi păstrează calmul şi rezolvă problemele. În ştiinţă, ca şi în viaţă, este adesea nevoie de o combinaţie de medii, personalităţi şi aptitudini şi nu există nicio limită la ceea ce se poate realiza dacă nu te deranjează cine primeşte laudele.*

La o sută de ani de la descoperirea insulinei, diabetul de tip 1 rămâne una dintre cele mai enigmatice probleme de sănătate ale copiilor. Ştim că sistemul imunitar distruge în mod specific celulele insulare din pancreas, în principal prin trimiterea unui roi de celule T. Ştim, de asemenea, despre unele dintre antigenele care sunt ţintele celulelor T şi ale anticorpilor, dintre care unul ar putea fi insulina, ea însăşi o proteină mică, dar există şi alţi candidaţi. Problema este că, în momentul în care boala a început, insulele sunt pline de diferite tipuri de celule ale sistemului imunitar şi de anticorpi, ceea ce face ca găsirea evenimentului declanşator să fie fără speranţă. Ca şi în cazul artritei reumatoide, studiile genetice indică prezentarea antigenelor de către moleculele MHC. De fapt, în peste 90 % din cazuri, pacienţii prezintă anumite subtipuri de molecule MHC, dar aceleaşi molecule sunt prezente la mulţi

copii care nu dezvoltă niciodată diabet, deci este clar că altceva este la mijloc.

Având în vedere că anumite variante genetice predispun persoanele la diabet de tip 1, ne-am putea aştepta ca aceste variante să fie puternic selecţionate în cursul evoluţiei. Pe scurt, anterior, majoritatea diabeticilor ar fi murit în copilărie, deci de ce această afecţiune şi variantele genetice care o predispun sunt încă atât de răspândite? Pe lângă genele MHC, multe alte variante ale genelor sistemului imunitar tind să fie mai frecvente la diabetici decât la persoanele fără această boală. Aceste gene nu sunt defecte, ci doar diferite. Genetica pare să ne spună că unele versiuni particulare ale acestor gene, atunci când, din întâmplare, apar împreună la un individ, pot duce la un răspuns imun sporit sau aberant. Combinaţia de variante genetice poate fi chiar salvatoare în anumite circumstanţe, cum ar fi o infecţie gravă, ceea ce ar explica ce variantele nu au fost selectate. Dar, în alte circumstanţe, atunci când are loc un eveniment declanşator, variantele genetice determină un răspuns excesiv de agresiv la antigenele proprii.*

Cercetătorii care sperau că descoperirea tuturor variantelor genetice asociate cu diabetul de tip 1 va dezvălui cauza bolii au fost dezamăgiţi. Lucrările anterioare privind alte boli au promis că genetica va oferi răspunsuri. De exemplu, pacienţii cu fibroză chistică au moştenit de la părinţii lor două forme defecte ale unei singure gene mutante şi, atunci când gena a fost identificată, eforturile s-au concentrat pe înţelegerea proteinei pe care o codifica şi pe atenuarea efectelor sale, înlocuind-o chiar cu o genă sănătoasă în plămânii pacienţilor. În genetica diabetului nu există un astfel de fruct uşor de obţinut, nici un defect genetic unic care să poată fi reparat. Spre deosebire de fibroza chistică, în cazul diabetului de tip 1, variantele genei sunt implicate într-o serie de aspecte ale sistemului imunitar, fiecare contribuind într-o măsură modestă. Dacă le adunăm pe toate la un individ, produsele lor colaborează şi duc la un

răspuns imunitar mai agresiv. Mii de astfel de gene au fost identificate şi se pot dovedi utile în diagnosticare, dar nu au condus până acum la un tratament. Multe alte umane cronice, de la boli de inimă la accident vascular cerebral, la fel ca autoimunitatea, sunt poligenice, cu alte cuvinte afectate de combinaţii de variante ale mai multor gene normale.

Un lucru este sigur, toate cercetările, inclusiv cele genetice, confirmă faptul că diabetul de tip 1 se datorează distrugerii imunitare a celulelor insulare din pancreas. Acest lucru ne ajută să înţelegem de ce un nou tratament cu un anticorp monoclonal modificat, Teplizumab, mai degrabă evoluţia bolii decât debutul acesteia, chiar şi atunci când este administrat pacienţilor cu prima ocazie. Anticorpul vizează proteina CD3, care se asociază cu receptorul de pe celulele T. Printr-un mecanism care nu este încă clar, anticorpul împotriva CD3 modulează proprietăţile distructive ale celulelor T. Teplizumab a fost aprobat în SUA în 2022. În principiu, acesta poate fi util pentru alte autoimune, atunci când diagnosticul precoce este posibil, deoarece efectele sale sunt asupra tuturor celulelor T în general, independent de antigenul ţintă.12

Studiind versiuni ale genelor* mai răspândite în bolile autoimune decât la indivizii neafectaţi, putem ajunge la unele generalităţi. În primul rând, nicio genă nu este responsabilă pentru nicio boală autoimună. În al doilea rând, majoritatea grupurilor de gene implicate în tulburările autoimune funcţionează în sistemul imunitar, cum ar fi regulatorii celulelor T şi citokinele. În al treilea rând, genele nu sunt defecte, ci doar diferite, şi sunt prezente şi la persoanele neafectate. În al patrulea rând, unele dintre aceste variante genetice par să predispună la mai multe afecţiuni autoimune, în timp ce altele afectează un singur ţesut. În al cincilea rând, în ciuda cercetărilor aprofundate, estimăm că am găsit doar o parte din genele predispozante, ceea ce sugerează că este posibil să

subestimăm efectele genelor cu variante rare.

Ne-am putea aştepta ca, după o lungă perioadă de evoluţie, să ajungem cu toţii să avem versiuni „bune” ale genelor care să ne ofere rezistenţă la boli. De ce nu este aşa? Presiunea neîncetată a infecţiilor şi a bolilor este de aşa natură încât este imposibil evoluţia imunităţii să stea pe loc. Cu cât versiunea produsului unei gene devine mai de succes şi mai răspândită, cu atât este mai probabil ca un microb să ocolească. În consecinţă, o altă versiune poate fi selectată, chiar dacă nu este ideală pentru alte scopuri. De exemplu, versiunea genei MHC HLA-B57 este o varietate pe care o avem doar câţiva dintre noi. Pe de o parte, HLA-B57 oferă protecţie împotriva HIV, dar, pe de altă parte, persoanele care o poartă sunt mai susceptibile la psoriazis. În mod similar, o versiune a unei alte gene, CCR5, protejează împotriva HIV, dar creşte riscul bolii West Nile. Un alt exemplu-cheie al acestui tip de echilibru este o genă care oferă o anumită rezistenţă la malarie, dar purtătorii suferă de anemie falciformă, o boală gravă a sângelui. Această relaţie yin-yang este o caracteristică comună a genelor care influenţează rezistenţa la boli: un sistem imunitar hiperactiv poate proteja împotriva infecţiei, crescând în acelaşi timp şansele unei reacţii exagerate. Este un echilibru delicat.

Susţinerea selecţiei care acţionează asupra genelor sistemului imunitar provine din extragerea ADN-ului din scheletele a sute de persoane care au murit de Moartea Neagră şi care au fost, prin urmare, îngropate în „cimitirele ciumei” din locuri East Smithfield din Londra în 1348 şi 1349.[14] Victimele acestei boli, cauzate de infecţia cu bacteria *Yersinia pestis,* par să aibă versiuni ale genelor sistemului imunitar subtil diferite de cele ale supravieţuitorilor. Selecţia pentru rezistenţa la ciuma bubonică pare să fi favorizat genele care îmbunătăţesc răspunsul imun la bacterii.

Mai mult decât gene

Dacă studiul genelor nu a oferit descoperirea vitală în înţelegerea bolilor autoimune, cum rămâne cu cealaltă parte a poveştii, ceea ce numim în mod generic mediu? Dar ce înţelegem prin mediu? În cazul diabetului de tip 1, studiile pe gemeni pot ajuta la calcularea importanţei relative a genelor şi a mediului. Gemenii neidentici împart jumătate din gene, iar gemenii identici 100%, astfel încât compararea incidenţei bolii în cele două grupuri oferă o măsură a naturii (adică genetica) faţă de educaţie. În multe perechi de gemeni identici, unul poate fi diabetic, iar celălalt nu, confirmând fără echivoc faptul că genele nu sunt totul. Dar staţi puţin, veţi spune, gemenii sunt crescuţi în acelaşi mediu familial, astfel încât este imposibil să se distingă contribuţiile relative ale genelor şi ale mediului. Adevărat, aşa că este necesară o perfecţionare ingenioasă, şi anume, depistarea gemenilor identici crescuţi separat. Atunci când studiem un număr suficient de perechi de fraţi, dintre care unul este diabetic, descoperim cu siguranţă o contribuţie majoră a mediului. Dar, înainte de a care ar putea fi acesta, există o mică complicaţie: gemenii identici se dovedesc a nu fi atât de identici genetic pe cât s-a crezut iniţial. Pe lângă variaţia în rearanjarea receptorilor de pe celulele B şi T, fraţii dobândesc mutaţii în mod independent în timp, pe lângă aşa-numitele modificări epigenetice, în care secvenţele genetice rămân intacte, dar expresia lor se schimbă, datorită unor uşoare modificări ale ADN-ului. După luarea în considerare a tuturor acestor avertismente, aşa cum am bănuit tot timpul, este foarte clar că atât genele pe care le moştenim, cât şi mediul au o influenţă semnificativă asupra susceptibilităţii la boli autoimune.

Ce există în mediul înconjurător care conspiră pentru a ne împinge celulele T şi anticorpii să ambuscheze o parte din noi? Timp de mulţi ani, a fost suspectată infecţia cu virusuri. Un studiu recent asociază scleroza multiplă cu

infecţia cu virusul Epstein-Barr (EBV).[15],[16] Problema este că majoritatea dintre noi am fost infectaţi cu EBV în tinereţe şi nu am dezvoltat scleroză multiplă, deci EBV în sine nu poate fi o cauză directă a bolii. Pentru a stabili o asociere statistică semnificativă, trebuie studiat un număr mare de persoane. Pentru a realiza acest lucru, o echipă de cercetători a examinat eşantioane prelevate în mod regulat de la un grup de 10 milioane de tineri adulţi care servesc în armata SUA. Ei au constatat că riscul de scleroză multiplă a crescut de 32 de ori în urma infecţiei cu EBV, dar nu şi cu alţi viruşi. Din fericire, în marea majoritate a persoanelor, infecţia cu EBV nu declanşează scleroză multiplă, astfel încât aceasta poate fi doar o parte a poveştii şi altceva este în mod clar la mijloc. Lucrări recente arată că există diferite versiuni ale EBV, ceea ce poate ajuta la explicarea motivului pentru care numai anumite infecţii cu virusul determină SM.17 Aceste lucrări sugerează, de asemenea, că este mai probabil ca un control ineficient al EBV de către sistemul imunitar să ducă la autoimunitate.
Alte indicii sugerează modul în care EBV ar putea fi implicat. De exemplu, anticorpii generaţi împotriva EBV au reacţii încrucişate cu o proteină umană din sistemul nervos central numită GlialCAM.[18] Poate că infecţia cu EBV la unii dintre noi stimulează producţia de anticorpi care, din întâmplare, se leagă de această proteină proprie. Ideea este cunoscută sub numele de *mimetism molecular* ; o infecţie dă naştere unui răspuns la o proteină care, din greşeală, are o structură similară la o proteină umană. În mod normal, suntem toleranţi faţă de propriile noastre ţesuturi, dar, aşa cum am descoperit în cazul şobolanilor injectaţi cu proteină bazică de mielină, dacă este stimulată suficient, în acest caz printr-o injecţie de adjuvant, toleranţa poate fi încălcată şi ţesutul devine autoreactiv.

Dovezile lipsesc, dar există o mulţime de dovezi circumstanţiale pentru mimetism. De exemplu, infecţia cu

anumiţi viruşi este adesea sezonieră şi legată de vreme şi există o legătură între anotimpuri, infecţiile virale şi debutul diabetului[19]. În mod curios, unele afecţiuni autoimune, cum ar fi scleroza multiplă, sunt mai răspândite cu cât trăieşti mai aproape de poli[20]. Acest mister ar putea avea legătură cu dieta, radiaţia UV sau nivelurile de vitamina D, deoarece toate sunt legate de cantitatea de lumină solară. O altă teorie este că are legătură cu selecţia variantelor genetice care oferă o protecţie sporită împotriva agenţilor patogeni, cum ar fi cei care cauzează tuberculoza sau lepra[21]. Strămoşii unei anumite gene MHC, DRB1[1]15:01, pot fi urmăriţi până la populaţiile pastorale de stepă care au migrat în Europa în urmă cu peste cinci mii de ani. Treptat, această variantă a fost dobândită de populaţiile agricole şi transmisă până la noi, unde este asociată cu un risc genetic crescut pentru SM.22 De ce ar fi favorizată în evoluţie o variantă genetică care prezintă un risc pentru sănătate? Poate că reacţia excesivă a imunităţii la propriile proteine ale organismului este preţul pe care unii dintre noi îl plătesc pentru rezistenţa la infecţii.

Majoritatea afecţiunilor autoimune sunt mai frecvente la femei. Nu ştim de ce se întâmplă acest lucru, dar poate fi legat pur şi simplu de diferenţele dintre hormonii sexuali. Una dintre puţinele afecţiuni autoimune cronice care afectează mai degrabă bărbaţii decât femeile este un tip de artrită a coloanei vertebrale care poartă numele greoi de spondilită anchilozantă[24]. Când eram tânăr, bărbaţii ghemuiţi cu spatele aplecat, aşa-numiţii bărbaţi „în poziţie de semn de întrebare”, care arătau ca nişte figuri dintr-un tablou de Lowry, nu erau rari. Acum, boala este în general diagnosticată şi tratată mai eficient, iar îndoirea şi fuziunea coloanei vertebrale pot fi atenuate într- o oarecare măsură prin fizioterapie şi exerciţii fizice, cum ar fi înotul frecvent cu spatele, ceea ce previne trăirea cu agravarea afecţiunii odată cu înaintarea în vârstă. În mod remarcabil, 90 % dintre persoanele cu spondilită anchilozantă au o variantă a

genei MHC de clasa I, HLA-B27. Lucrări recente sugerează că mimetismul molecular ar putea fi la originea acestei boli, deoarece receptorii celulelor T autoimune la pacienţi au reacţii încrucişate cu peptide provenite de la bacterii, ceea ce sugerează că o infecţie non-virală ar putea declanşa afecţiunea[25]. S-a constatat că celulele T ucigaşe cu un receptor specific sunt îmbogăţite la un pacient. Aceasta a stat la baza unei noi terapii remarcabile concepute pentru a epuiza aceste celule T cu ajutorul unui anticorp. Acest pacient a fost în remisie timp de patru ani, deschizând calea pentru un tratament eficient pentru alte persoane cu această afecţiune[26].

În majoritatea celorlalte boli autoimune, cea mai puternică asociere genetică este cu variantele genei MHC de clasa II, mai degrabă decât cu cele de clasa I. Semnificaţia acestui fapt nu este cunoscută, dar tipizarea pentru MHC, indiferent dacă este de clasa I sau de clasa II, este un indicator util în diagnostic.

Declanşatorul autoimun

Moleculele MHC specifice reprezintă „ de foc” pentru boala autoimună, dar încă nu ştim ce a apăsat pe trăgaci, care au fost evenimentele de iniţiere. Faptul că diferite afecţiuni autoimune afectează organe diferite sugerează că ar putea fi implicaţi mai mulţi viruşi (sau bacterii) diferiţi. Pentru o perioadă, s-a urmărit o altă idee pentru a explica autoimunitatea, ipoteza infecţiei criptice.27 Această ipoteză propunea că unele afecţiuni autoimune sunt cauzate direct de organisme infecţioase care nu au fost încă identificate. Această este dificil de , dar pare mai puţin probabilă acum, când dispunem de tehnici sensibile pentru a găsi urme de ADN, altele decât al nostru, în ţesuturi

Boala celiacă, care este declanşată de proteina gluten din boabele de grâu şi alte cereale, oferă un scenariu interesant pentru investigarea răspunsurilor imunitare aberante.

Strict vorbind, răspunsul la grâu nu este autoimun, deoarece nu este o proteină proprie. În boala celiacă, peptidele gliadinei modificate (deaminate), o componentă a glutenului, sunt prezentate de anumite molecule MHC foarte specifice. Rezultatul este că pacienţii pot produce o anumită clasă de anticorpi, IgA, unei proteine proprii, o enzimă numită transglutaminază tisulară. Acest lucru este în concordanţă cu lucrările privind alterarea peptidelor de către enzima din artrita reumatoidă descrisă anterior, în sensul că o peptidă proprie cu o alterare sau modificare subtilă este interpretată de mecanismul imunitar ca fiind străină. Rezultatul este că inflamaţia, indusă de gliadina modificată, declanşează un atac asupra ţesuturilor, care se calmează atunci când bolnavul nu mai mănâncă grâu. unele dovezi că introducerea timpurie a glutenului, cum ar Weetabix, în alimentaţia unui copil poate oferi o anumită protecţie[28].

Prevenirea autoimunităţii?

O creştere de la an la an a afecţiunilor autoimune în ţările dezvoltate
sugerează că, pe măsură ce viaţa devine mai confortabilă, mai puţin murdară, mai puţin infecţioasă, sistemul imunitar nu mai este condiţionat în mod corespunzător de expunerea timpurie la antigeni microbieni. Ipoteza igienei încapsulează această noţiune, aşa cum a fost propusă de epidemiologul David Strachan, care a constatat că era mai puţin probabil ca copiii să sufere de febra fânului cu cât erau mai mulţi fraţi mai mari în familie.[29], [30] În sprijinul acestei idei, incidenţa autoimunităţii şi a bolilor alergice a crescut pe măsură ce infecţiile din copilărie, cum ar fi rujeola, oreionul, difteria şi viermii intestinali, au scăzut. [31] Celulele T, în special celulele T reglatoare, nu sunt bine „antrenate” în medii microbiologic curate, după cum se poate demonstra la şoarecii „fără germeni”. Graficele arată creşterea constantă a bolilor autoimune şi alergice în

funcţie de nivelul socioeconomic. Bolile infecţioase, de la tuberculoză la pneumonie, au avut tendinţa de a afecta persoanele sărace, care trăiesc în condiţii de aglomeraţie, însă incidenţa autoimunităţii este în creştere în rândul persoanelor înstărite. Comunităţile de migranţi care provin din medii sărace se confruntă rapid cu boli autoimune pe care le întâlneau rar înainte, pe măsură ce devin mai bogate. Pe lângă scăderea expunerii la infecţii, există şi alte efecte mai puţin tangibile asupra sistemului nostru imunitar pe măsură ce scăpăm de sărăcie, cum ar fi dieta (capitolul 20), dar mai ales compoziţia organismelor comensale din microbiota noastră[32].

Deşi ipoteza igienei este satisfăcătoare din punct de vedere intelectual, este dificil să se găsească mai mult decât un sprijin anecdotic pentru aceasta în explicarea creşterii numărului de boli autoimune. Ipotezele actuale includ o serie de idei, cum ar fi lipsa infecţiilor în copilărie, utilizarea excesivă a antibioticelor, expunerea redusă la animale şi dieta modernă cu ingredientele sale sintetice, toate acestea putând avea un efect asupra microbiomului, conţinutul microbian al intestinului şi al altor ţesuturi.[32], [33] Şi descoperiri recente indică faptul că şi dezvoltarea astmului (capitolul următor) este influenţată de gama de bacteriofagi (viruşi ai bacteriilor) intestinele sugarilor.[34]Indicii importante provin din experimentele efectuate pe tulpini de şoareci de laborator numite şoareci diabetici non-obezieni (NOD), care dezvoltă diabet spontan. Şoarecii NOD pot fi protejaţi de dezvoltarea diabetului prin simpla administrare a unei doze dintr-un anumit tip de viermi.[35] Într-o versiune umană a acestui experiment, Joel Weinstock, gastroenterolog la Centrul Medical Tufts din Boston, a sugerat consumul unui cocktail de viermi paraziţi pentru a condiţiona imunitatea şi a trata boala inflamatorie intestinală, după cum demonstrează într-un videoclip.[36]Unii dintre aceşti viermi produc molecule care modulează imunitatea. Weinstock sugerează chiar utilizarea viermilor

bici de porc pentru a trata colita ulcerativă. Pacienţii cu o varietate de afecţiuni autoimune au o compoziţie distinctă a microbiotei lor intestinale în comparaţie cu cea a persoanelor sănătoase, ceea ce sugerează o terapie pentru prevenirea bolilor prin modificarea microbiotei[37].

Sunt disponibile tratamente mai puţin radicale, cum ar fi administrarea de tiroxină pentru bolile autoimune care provoacă hipotiroidism şi, bineînţeles, insulină pentru diabet, dar până în prezent tratamentele generale s-au dovedit evazive. După cum a constatat du Pré, medicamentele imunosupresoare pot fi eficiente până la un anumit punct, dar utilizarea lor pe termen lung poate provoca efecte secundare nedorite.

Anticorpii monoclonali care blochează inflamaţia sunt utilizaţi cu un oarecare succes pentru tratarea diferitelor afecţiuni autoimune. Putem evita efectele imunosupresoare ale medicamentelor prin blocarea răspunsului imun la un autoantigen specific, lăsând însă restul sistemului imunitar în pace? Mai multe laboratoare încearcă să facă acest lucru folosind ceea ce se numeşte „vaccinuri inverse”. Ideea este de a introduce autoantigenul, modificat în aşa fel încât să înveţe organismul să inducă toleranţă. De exemplu, ataşarea de zaharuri la peptidele cauzatoare de boli poate fi capabilă să păcălească sistemul imunitar să le ignore şi există mai multe iniţiative de testare a acestui tip de abordare.38

Cel mai eficient tratament de până acum pentru artrita reumatoidă este cel cu anticorpi monoclonali împotriva citokinei factor de necroză tumorală (TNF) şi a receptorului acesteia.[139]) Denumirea este înşelătoare: TNF a fost iniţial inventat deoarece provoca moartea celulelor tumorale, necroza. Curând s-a constatat că este identic cu o altă moleculă numită cachexină, care favorizează pierderea în greutate din cauza epuizării musculare, unul dintre principalele motive pentru care persoanele cu cancer în

fază terminală pierd în greutate. De fapt, TNF este un nod central al inflamaţiei, deoarece declanşează o cascadă de căi metabolice în celulă.

Povestea descoperirii anticorpilor TNF pentru tratamentul artritei reumatoide este una a colaborării şi tenacităţii a doi oameni. Australianul
Marc Feldmann a călătorit[5] la Londra[5] pentru a studia bolile autoimune, despre care credea că l-ar putea ajuta să afle cum să stimuleze celulele T pentru a ataca cancerul. El a fost atras de artrită, care era relativ uşor de studiat, deoarece se puteau obţine mostre de celule T din articulaţii. Feldmann a echipă cu un clinician deosebit de înalt, Ravinder Maini, cunoscut de toată lumea, în mod destul de incongruent, ca Tiny Maini. În prezent, ştim că inflamaţia implică un număr uriaş de celule şi substanţe chimice, într-o mizerie interdependentă masivă. Feldmann şi Maini s-au gândit că, dacă ar putea bloca o citokină inflamatorie cheie, un regulator principal în fruntea unei cascade de citokine, ar putea pune frână inflamaţiei. Lucrările lor iniţiale de blocare a TNF cu ajutorul anticorpilor au început să fie promiţătoare, deoarece au constatat că blochează efectele altor citokine din aval, dar marile companii farmaceutice, preocupate de siguranţă şi costuri, nu le-au împărtăşit entuziasmul. Feldmann a apelat la un fost coleg de la Centocor, o companie de biotehnologie din Philadelphia, care era dispus să accepte provocarea. În cadrul unui studiu controlat cu placebo, au injectat un anticorp monoclonal împotriva TNF la douăzeci de pacienţi cu poliartrită reumatoidă grav bolnavi, iar durerea, oboseala şi mobilitatea acestora s-au ameliorat în mod miraculos. Pacienţii anterior incapabili puteau acum să urce şi să coboare scările. Rezultatele au fost atât de spectaculoase încât asistenta medicală responsabilă cu studiul a putut prezice care dintre pacienţi a primit anticorpul, numit infliximab, şi care a primit controlul placebo. Cu toate acestea, efectele dispăreau după câteva săptămâni sau luni.

Soluţia a fost combinarea anticorpului cu un medicament numit metotrexat, care blochează celulele inflamatorii, o formulă utilizată acum pe scară largă în practica clinică. În semn de recunoaştere a rolului fostului coleg şi al Centocor, atunci când au primit prestigiosul premiu Lasker pentru munca lor, Feldmann şi Maini au declarat: „Recompensele pentru grupul nostru nu constau doar în a fi martorii unei îmbunătăţiri a condiţiei umane, ci şi în dobândirea de prieteni de încredere”.

un drum lung de parcurs în tratarea afecţiunilor autoimune. Încă încercăm să distingem dacă unele afecţiuni sunt de fapt autoimune sau dacă au alte cauze. Unii îndrăznesc să sugereze că multe alte afecţiuni cronice misterioase, despre care iniţial nu se credea că implică imunitatea, cum ar fi boala Parkinson, sunt tulburări autoimune.40 Există, de asemenea, o propunere conform căreia inflamaţia, datorată autoimunităţii, afectează boala coronariană, una dintre cauzele majore de deces.[41] Şi ce spuneţi despre encefalomielita mialgică, ME, cunoscută şi sub numele de sindromul oboselii cronice? Simptomele includ durere, probleme de concentrare, somn insuficient şi probleme intestinale, care se pot agrava după activitatea fizică. Un sfert dintre bolnavii de ME ajung să fie ţintuiţi acasă. Toată lumea se simte obosită uneori, iar atunci când pacienţii ajung în cabinet cu ME, unii medici neprietenoşi, confruntaţi cu o coadă de pacienţi care suferă de cancer, o etichetează destul de crud ca fiind boala *Me, Me, Me,* cu alte cuvinte o afecţiune psihosomatică poate legată de depresie pentru care nu pot face mare lucru. Infecţia cu un virus este suspectată de unii, dar până în prezent nu a fost găsit niciunul, dar Covid de lungă durată, un răspuns antiviral care nu este oprit, este în curs de examinare. Prin compararea sistemului imunitar al cazurilor severe de ME cu cel al persoanelor sănătoase, au fost descoperite unele diferenţe la nivelul celulelor T.42 Un studiu de amploare pe 20.000 de pacienţi este în curs de desfăşurare, în

diferenţelor genetice.[43]

O formă de encefalită cauzată de anticorpi la un neuroreceptor cerebral este un precedent pentru alte afecţiuni rare de natură autoimună. În cartea sa *Brain on Fire: Luna mea de nebunie,* reporterul newyorkez Susannah Cahalan a scris despre experienţa sa cu o boală alarmantă care la început a apărut ca o durere de cap de tip gripal şi apoi a evoluat spre simptome psihiatrice tulburătoare, inclusiv paranoia, psihoză şi alte comportamente neregulate. O serie de medici nu reuşeau să explice boala. Asta până Cahalan a desenat un ceas cu toate numerele pe partea dreaptă a feţei, iar clinicianul Souhel Najjar şi-a dat seama că simptomele emanau dintr-o inflamaţie care afecta doar o parte a creierului ei. Susannah a fost tratată cu succes cu medicamente imunosupresoare. Această formă de encefalită se datorează anticorpilor la receptorii unui neurotransmiţător, receptorul NMDA, o descoperire descrisă pentru prima dată la mijlocul anilor 2000. Cahalan a fost doar a 217-a persoană din lume cunoscută ca având această afecţiune şi ne întrebăm câte altele nu sunt diagnosticate.

Se presupune în mod obişnuit că o societate omogenă este mai paşnică, dar experţii au constatat că, indiferent de amestecul etnic, probabilitatea unui război civil scade odată cu bogăţia statului naţional[44]. Acest lucru nu se aplică autoimunităţii; oricine este vulnerabil, dar mai ales cei din naţiunile bogate. Într-adevăr, bolile autoimune şi alergiile (capitolul următor) pot fi un preţ plătit pentru creşterea bogăţiei.

* http://www.beat-ms.org

* După cum s-a menţionat în capitolul 3, termenul „lupus” provine de la erupţia cutanată, ca şi cum ar fi muşcat de lup, de pe faţa pacienţilor grav afectaţi, deoarece complexele imune se formează şi irită pielea de lângă nas.

* Această afirmaţie a fost atribuită lui Harry S. Truman şi altora.

ţ Unele forme de autoimunitate sunt cauzate de un singur defect genetic major, dar acestea sunt rare.

* Folosesc termenul „genă” aici, ca şi în alte locuri, uneori ca o prescurtare pentru alelă, o versiune a unei gene.

Există o veche glumă a geneticienilor a cărei ironie nu face decât să creeze confuzie: Dacă copilul seamănă cu tatăl, asta e genetică. Dacă seamănă cu lăptarul, e vorba de mediu!

Daune colaterale

Hipersensibilitate

Sistemul nostru imunitar poate exercita o putere distructivă uimitoare, care trebuie reglementată cu scrupulozitate pentru a preveni scăparea sa de sub control. Ocazional, reglementarea moleculară complexă se defectează şi sistemul reacţionează în mod neadecvat la substanţe străine, altfel inofensive. În unele cazuri, aceste reacţii alergice pot duce la o violenţă imună ameninţătoare pentru viaţă.

În 2016, Natasha Ednan-Laperouse, în vârstă de 15 ani, a cumpărat un sandviş cu anghinare, măsline şi tapenade de la Prêt a Manger înainte de a se îmbarca în avionul său de pe aeroportul Heathrow. La scurt timp după decolare, ea a constatat că nu poate respira după ce a avut o reacţie alergică intensă la seminţele de susan din pâine. S-au făcut încercări de a opri reacţia imunitară vicioasă prin injectarea de EpiPens, fără succes. EpiPen-urile furnizează o formă de adrenalină, un hormon care joacă un rol important în răspunsul „luptă sau fugi”. Atunci când ne aflăm într-un pericol iminent, devenim palizi, deoarece adrenalina contractă vasele de sânge şi stimulează inima să alimenteze muşchii cu oxigen. Aceasta reduce permeabilitatea vaselor de sânge şi împiedică pierderea de lichide, crescând arterială. Adrenalina poate avea efecte dramatice; există cazuri de părinţi plini de adrenalină care ridică o maşină când copilul lor este prins dedesubt. În cazul Natashei, efectele sale, deşi puternice, au fost prea tardive pentru a preveni scăderea severă a arteriale, respiraţia şuierătoare, mâncărimea pielii şi moartea acesteia. Părinţii Natashei au iniţiat o campanie de finanţare a cercetării, Fundaţia de Cercetare a Alergiei Natashei. 1

O reacţie alergică gravă ca aceasta implică un răspuns imun puternic numit anafilaxie (din greacă, însemnând împotriva protecţiei). Dacă nu se administrează adrenalină sau un substitut al acesteia, tensiunea arterială scade dramatic, deoarece lichidul părăseşte vasele, afectând funcţiile organelor interne. În acelaşi timp, respiraţia devine dificilă, deoarece clapeta de cartilaj din gât, epiglota, se umflă. Substanţele denumite alergeni, introduse direct în sânge prin înţepături de viespe sau de albină, pot provoca un debut rapid al simptomelor şi sunt responsabile de multe cazuri de şoc anafilactic. Dar alergenii ingeraţi din alimente sau medicamente precum penicilina pot provoca, de asemenea, anafilaxie, ca în cazul Natashei, dacă alergenii trec rapid din intestin în fluxul sanguin. Cum poate o cantitate infimă dintr-o substanţă în mod normal inofensivă să provoace o reacţie atât de explozivă la unele persoane, încât să pună viaţa în pericol? La urma , sistemul imunitar există pentru a ne proteja, deci de ce îşi întoarce puterea letală împotriva noastră?

Pentru a răspunde la această întrebare, am căutat indicii prin studierea unei game largi de afecţiuni în care răspunsurile imunitare sunt mai degrabă dăunătoare utile, cu alte cuvinte reacţii exagerate, cunoscute sub denumirea colectivă de

hipersensibilităţi, o grămadă de afecţiuni, de la uşoare la severe, care includ astmul, febra fânului şi alergiile alimentare.2

Spre deosebire de majoritatea răspunsurilor la antigeni, cum ar fi vaccinarea sau infecţia, reacţiile de hipersensibilitate pot fi resimţite în câteva minute, nu depind de formarea de anticorpi; aceştia au fost deja preformaţi, datorită unei întâlniri anterioare cu alergenul. Principalul vinovat este un anumit tip de anticorp numit IgE, o imunoglobulină produsă la prima întâlnire cu alergenul, după care mastocitele* se acoperă cu acesta,

pregătite pentru expunerile ulterioare. IgE iese de la suprafaţa acestor celule, fluturând ca tentaculele anemonelor de mare, gata să se lege de alergen. Această legătură determină detonarea mastocitelor, care eliberează cocteiluri de substanţe chimice puternice, inclusiv histamina, pentru a stimula inflamaţia. Rezultatul este un aflux de lichid şi de celule din vasele de sânge în ţesutul local pentru a ataca infecţia suspectată, dar inexistentă în realitate. La majoritatea oamenilor, consecinţa este doar o iritaţie uşoară, dar la persoane rare pune viaţa în pericol. Prima expunere pregăteşte mastocitele prin acoperirea lor cu IgE care detectează antigenul specific, astfel încât acestea aşteaptă un răspuns puternic în cazul a doua expuneri.

Multi dintre noi suferă periodic de o reacţie uşoară la o substanţă inofensivă, cum ar fi febra fânului, de obicei la începutul verii. Aceste boli nu sunt noi – existau poveşti periodice despre febra fânului* în secolul al XIX-lea. Dacă ne întoarcem şi mai mult în timp, există un caz documentat al unui faraon egiptean care a murit din cauza unei reacţii adverse la o înţepătură de albină. În mod curios, deşi rare la un moment dat, incidenţa reacţiilor alergice pare să fi crescut rapid în ultimele decenii, în special în ţările bogate. Dacă ar fi să deschideţi orice manual de pediatrie publicat înainte de anii 1960, astmul este abia menţionat. O creştere acestei afecţiuni a început să fie observată în Birmingham între 1958 şi 1968 şi, de atunci, incidenţa astmului a crescut de la an la an, la fel ca alergiile alimentare începând cu anii 19903, ambele crescând simultan în mai multe ţări bogate. În prezent, peste 50 de milioane de americani suferă de alergii, dintre care 32 de milioane au legătură cu alimentele*.

Alergia, viaţa modernă şi microbii

Ceva din stilul nostru de viaţă modern pare să promoveze aceste afecţiuni cronice. Ce îi facem sistemului nostru

imunitar în mod atât de diferit încât să ne provoace atâta suferinţă? Urmărirea cauzelor este dificilă. Atât de multe lucruri s-au schimbat în societăţile dezvoltate în ultimele câteva decenii şi, aşa cum statisticienii sunt dornici să ne reamintească, corelaţia nu este acelaşi lucru cu cauzalitatea. Printre aspectele stilului de viaţă modern despre care se crede că contribuie se numără: utilizarea şi abuzul de antibiotice; o dietă bogată în grăsimi şi zaharuri; naşterea prin cezariană; hrănirea copiilor cu lapte praf; mediul construit; poluarea; vaccinarea şi infecţiile din copilărie.

Ipoteza igienei: slaba noastră expunere la microbi a fost prezentată în capitolul anterior. Conform gândirii actuale, microbii din intestine, piele şi tractul urogenital pe care îi dobândim la naştere sau după naştere – microbiota noastră – reprezintă un obiectiv special al cercetării în ceea ce priveşte modelarea răspunsurilor noastre imunitare.4 Desigur, experimentele pe şoareci au dezvăluit o legătură între organismele intestinale şi susceptibilitatea la alergii alimentare. Iniţial, astfel de experimente păreau simpliste, chiar naive, dar constatările sunt greu de ignorat. De exemplu, şoarecilor menţinuţi fără bacterii li s-au administrat fecale de la gemeni sugari cu sau fără alergie la laptele de vacă. Şoarecii care au primit fecale de la sugari sănătoşi, dar nu de la cei alergici, au fost protejaţi împotriva reacţiilor ulterioare la laptele de vacă. Analiza gamei de bacterii din intestinele diferitelor animale a identificat o denaturare a tipurilor de microbi din excrementele sugarilor sănătoşi, comparativ cu cele ale gemenilor afectaţi.[5]

Dovezile nu se găsesc doar la şoarecii experimentali[6]. De exemplu, copiii născuţi prin cezariană dobândesc adesea un set diferit de microbi intestinali faţă de cei copiilor născuţi pe cale vaginală. În mod similar, cei hrăniţi cu lapte praf primesc organisme diferite faţă de cei hrăniţi cu lapte matern, iar bacteriile intestinale par să influenţeze

susceptibilitatea la alergii prin reglarea răspunsurilor iniţiale la antigenii alimentari. Modul în care acest lucru se întâmplă face obiectul cercetărilor actuale, dar o modalitate ar putea fi stimularea celulelor T reglatoare de către produsele microbiene atunci când suntem expuşi pentru prima dată la antigene[7]. Rezultă că am putea interveni pentru a preveni, sau cel puţin trata, bolile prin identificarea componentelor active pe care le produc bacteriile sau grupurile de bacterii cheie[8].

Putem urmări anumiţi factori importanţi din laptele matern care influenţează microbiota din intestinul sugarului, inclusiv anticorpii, zaharurile complexe şi acizii graşi. Laptele matern nu este un simplu combustibil, ci şi un de instrucţiuni^[9])- Unele dintre zaharuri sunt prezente special pentru a hrăni unii dintre principalii actori din microbiota intestinală, denumiţi bifidobacterii. În timpul celui de-al treilea trimestru, celulele B care produc anticorpi IgA se deplasează la sânul mamei pentru a furniza IgA sugarului care se hrăneşte, oferindu-i copilului beneficiul experienţei sale anterioare cu microbii. Am fost naivi, poate chiar aroganţi, să credem că putem înlocui laptele matern cu cutii de praf alb. Primele şase luni reprezintă perioada critică pentru formarea sistemului imunitar al bebeluşului. Tindem să ne gândim la sugari ca la nişte „adulţi mici”, însă sistemul lor de apărare este diferit; este maleabil şi se modelează prin expunerea lor la microbi, anticorpi şi antigeni9.

Ca şi autoimunitatea, incidenţa alergiilor a crescut odată cu îmbunătăţirea standardelor de igienă la mijlocul secolului al XX-lea. Thomas Platts-Mills, un expert în alergii de la Universitatea din Virginia, a scris: „este greu de crezut acum că, încă din ultima parte a secolului al XIX-lea, apa potabilă şi canalizarea erau sinonime, iar teoria germenilor bolii nu era universal acceptată, nici măcar în rândul medicilor”[10]. Preşedintele american Garfield a murit în 1881 când medici ignoranţi au tratat o rană de glonţ care nu a

fost fatală cu instrumente necurate şi mâini nespălate. prezent, suntem extrem de sensibili la curăţenie şi igienă personală, în măsura în care viaţa modernă ne expune la mult mai puţine specii de microbi, sau cel puţin la specii diferite, în special în copilărie.

După cum s-a menţionat anterior, ipoteza igienei a fost propusă pentru prima dată pentru a explica constatările conform cărora copiii erau mai puţin susceptibili de a suferi de febra fânului cu cât erau mai mulţi fraţi mai în vârstă în familie.”,[12]Ipoteza este susţinută de studii ulterioare care arată, de exemplu, o incidenţă mult mai scăzută a astmului în grupuri precum Amish şi Hutterites, care sunt expuşi şi condiţionaţi de organismele asociate cu stilul lor tradiţional de viaţă agricolă.*,[13] La fel ca şi agricultura, consumul de lapte nepasteurizat este protector.[14] Legătura izbitoare dintre declinul infecţiilor microbiene şi parazitare şi creşterea numărului de boli cronice ale vieţii moderne sugerează că expunerea la antigeni prin infecţii uşoare în copilărie ne poate proteja de fapt de alergii.[11] În mod surprinzător, există puţine cazuri de astm în regiunile din Africa unde copiii continuă să bea apă necurată şi să trăiască în apropierea animalelor.

Ar trebui să fim atenţi să nu respingem înţelegerea cu greu câştigată de public a igienei ca o modalitate importantă de prevenire a bolilor. Cu alte cuvinte, trebuie să promovăm protecţia împotriva expunerii la agenţi patogeni periculoşi, dar, în acelaşi timp, să permitem răspândirea microbilor esenţiali, inofensivi, în cadrul familiei, vizând o igienă direcţionată, în special în primii ani de viaţă. 11 Reţineţi, totuşi, că unii cercetători propun ca orice asociere între curăţenia din casă şi alergie să se datoreze expunerii plămânilor la produse de curăţare ![15]

Odată cu noua noastră înţelegere a microbiomului, ipoteza igienei este considerată acum prea simplistă. Ea a făcut loc altor idei, cum ar fi ipoteza vechilor prieteni, care susţine

că organismele care erau prezente atunci când sistemul nostru imunitar evolua, în epoca vânătorilor-culegători, au fost mai importante pentru condiţionarea imunităţii noastre decât microbii la care suntem expuşi în general în prezent[16]. Este posibil ca oamenilor moderni să le lipsească organismele antice care au dat tonul imunităţii noastre. Dacă ipoteza vechilor prieteni este corectă, atunci am putea inversa creşterea hipersensibilităţii prin modificarea stilului de viaţă pentru a ne îmbunătăţi microbiomul. Mai uşor de spus decât de făcut. În loc de o dietă variată, care să includă nuci şi fructe de pădure, ne-am obişnuit cu alimente procesate, omogene, care conduc la o gamă restrânsă de microbi intestinali. Este posibil să fim la fel de reticenţi în a renunţa la alte aspecte ale vieţii moderne, inclusiv dependenţa de antibiotice, comoditatea naşterii prin cezariană, hrănirea cu lapte praf, jocurile pe calculator mai degrabă decât sporturile de grup şi viaţa noastră urbană şi industrială mai degrabă decât cea rurală. Toţi sau unii dintre aceşti factori ne pot influenţa direct sau indirect imunitatea.

Alte aspecte ale stilului nostru de viaţă modern şi bogat sunt, de asemenea, corelate cu alergia, inclusiv schimbările dramatice în practicile agricole, cum ar fi introducerea secarei italiene în Anglia şi a ambroziei în SUA. De asemenea, schimbările climatice cauzate de încălzirea globală par să fi prelungit sezonul polenului[17]. Apoi, există tendinţa noastră de a locui în case calde, fără curenţi de aer, cu covoare montate şi mobilier moale. Există suspiciunea că vaccinarea din copilărie, pe lângă faptul că ne protejează de infecţii, poate favoriza hipersensibilitatea. Platts-Mills citează chiar şi introducerea programelor TV destinate copiilor în anii 1950 ca fiind un factor. Înainte de această dată, copiii obişnuiau să alerge afară după şcoală, în timp ce acum se retrag în casă şi se uită la un ecran. Aceştia şi mulţi alţi factori sunt sugeraţi, dar dovezile sunt greu de .

Ar trebui, probabil, să ţinem cont de faptul că epidemia percepută de alergii uşoare, în special la alimente, se poate datora, cel puţin în parte, creşterii gradului de conştientizare şi disponibilităţii testelor de diagnostic. În aceste teste, cantităţi minuscule de diferiţi antigeni sunt administrate printr-o simplă puncţie cutanată. Acestea produc o umflătură roşie la sensibile, asemănătoare unei muşcături de insectă, deoarece mastocitele locale sunt stimulate să elibereze substanţe chimice inflamatorii histamina. Aceste teste descoperă persoanele care posedă IgE la alergenul respectiv; cu toate acestea, nu toate aceste persoane vor prezenta reacţii clinice. Din acest motiv, se propune ca testele cutanate să fie efectuate numai persoanelor care au un istoric clinic relevant de reacţie la un alergen, iar medicii să descurajeze „expediţiile de pescuit” cu teste alergice multiple. Aspectele pozitive ale etichetării exacte a alimentelor, care ar fi putut preveni moartea Natashei, sunt depăşite de etichetele „poate conţine urme de” de pe ambalaje*, care duc la evitarea inutilă a alimentelor.

O evoluţie recentă este capacitatea de a testa sângele pentru IgE la componentele alergenilor. Acest lucru arată că numai anumite componente ale unui alergen sunt asociate cu o boală semnificativă. De exemplu, aproximativ 97% dintre pacienţii cu alergie la arahide prezintă IgE la cel puţin unul dintre alergeni, denumiţi Ara h 1, 2 şi 3. Ara h 2 este unul dintre cei mai puternici alergeni ai arahidei, iar persoanele care sunt sensibilizate la acesta un risc crescut de simptome severe şi anafilaxie. În schimb, IgE la alte componente sunt puţin utile în diagnosticarea unei alergii reale.

Mecanismul de alergie

S-ar putea crede că, prin compilarea unei liste de alergeni comuni, am obţine indicii cu privire la motivul pentru care aceştia sunt atât de puternici în a păcăli sistemul imunitar.

Aşadar, iată o listă a unor alergeni, să vedem ce puteţi înţelege din ea. Polen de mesteacăn şi ambrozie; alimente, inclusiv nuci, ouă şi fructe de mare; medicamente precum penicilina şi aspirina; produse din insecte, inclusiv venin de albine şi excremente de ; produse de origine animală precum părul de pisică şi scuamele (un amestec de piele şi salivă – frumos!). Nu sunteţi mai înţelepţi? Ei bine, acestea au câteva lucruri în comun. Pentru început, acestea sunt în general proteine mici, adesea proteaze (proteine care mestecă alte proteine) şi sunt foarte solubile, astfel încât se pot răspândi în mucusul care căptuşeşte căile respiratorii şi intestinul. De asemenea, acestea tind să fie foarte stabile şi pot supravieţui sub formă de particule deshidratate. Imunologii au identificat unele căi moleculare potenţiale pe care le afectează alergenii, dar este greu să se găsească un comun. Este probabil semnificativ faptul că, de obicei, întâlnim alergeni în doze mici, care favorizează într-un fel anumite răspunsuri, inducând producerea de IgE.

Genele dumneavoastră vă predispun la alergii? Faptul de a avea doi părinţi predispuşi dublează riscul de a avea un copil afectat, dar, ca şi în cazul autoimunităţii, genetica este doar o parte din poveste. În funcţie de populaţie, până la 40 la sută dintre indivizi sunt predispuşi la un anumit tip de hipersensibilitate. Se spune că aceştia sunt *atopici* şi au niveluri ridicate de IgE în sânge.

Dacă IgE este o veste atât de proastă, de ce îl avem? Un rol major al acestui anticorp este de a controla paraziţii, cum ar fi viermii helminţi, comuni în ţările tropicale. Activarea mastocitelor provoacă strănut, mâncărime şi vărsături – contracţii musculare violente necesare pentru a expulza viermii din tractul gastrointestinal. În unele situaţii, astfel de reacţii sunt benefice. În ţările bogate, am eliminat practic infecţiile cu paraziţi, dar menţinem răspunsurile IgE. Deoarece nu suntem expuşi la paraziţi începutul vieţii, poate că nu suntem condiţionaţi corespunzător. Dacă este corectă, această idee sugerează că, atunci când unii dintre

noi suferă un răspuns violent la o substanţă inofensivă, sistemul nostru imunitar îl confundă cu o infecţie parazitară în toată regula.

Aţi evitat vreodată, timp de zile sau săptămâni, ceva care bănuiţi că v-a îmbolnăvit? O serie interesantă de experimente arată cum sistemul nostru imunitar poate acţiona pentru a ne feri de substanţele la care suntem alergici. Şoarecii au fost injectaţi cu ovalbumina, un alergen alimentar, împreună cu un adjuvant. Aceiaşi şoareci au evitat apoi să bea apă dacă aceasta conţinea alergenul, preferând apa plată, în timp ce şoarecii care nu au fost injectaţi cu alergenul au fost fericiţi să bea apă cu alergen. Acest comportament de evitare depinde de mastocite şi IgE, deşi mecanismul precis, modul în care creierul este recrutat pentru a declanşa greaţa şi aversiunea, nu este cunoscut.18 În ultimul capitol al acestei cărţi vom discuta alte aspecte ale legăturii dintre creierul nostru şi imunitate.

Astmul

Astmul este un alt exemplu bine cunoscut de inflamaţie datorată unui răspuns imun inadecvat. Cuvântul astm este onomatopeic – este sunetul afecţiunii. Modul în care apare această hipersensibilitate are similitudini cu alergiile la care tocmai am făcut referire (deşi nu tot astmul este legat de alergie), dar în acest caz provoacă inflamaţia cronică a căilor respiratorii, precum şi simptome imediate. Se crede că apare după cum urmează. O persoană devine sensibilizată la antigenul inhalat, cum ar fi particulele de polen, la prima expunere în căile respiratorii superioare, unde sunt produse substanţe chimice numite alarmine care conving celulele sistemului imunitar înnăscut să reacţioneze. Antigenele sunt preluate de celulele prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele dendritice şi macrofagele, iar acestea determină celulele T naive să devină un anumit tip de celule T, care produc mesageri chimici cum ar fi interleukina-4. La rândul lor, aceste celule

T ajută celulele B să producă IgE specifice polenului, deoarece interleukina-4 se leagă de receptorii de pe suprafaţa celulelor B. Ca şi în cazul reacţiilor alergice, IgE produsă acoperă apoi suprafaţa mastocitelor şi le înarmează pentru întâlniri viitoare. Nu se resimt efecte negative până la o a doua expunere la antigenul inhalat, care se leagă de IgE de pe mastocite, declanşând eliberarea de granule din interiorul celulelor, care scuipă substanţe chimice inflamatorii.

Pentru a testa dacă o persoană răspunde la un alergen al astmului, aceasta nu poate fi expusă la o cantitate mică, ca la testul cutanat pentru alergeni. Aceştia trebuie să inhaleze antigenul, dar numai într-un cadru de cercetare controlat, deoarece această procedură poate fi periculoasă. De obicei, se observă un răspuns în câteva minute datorită degranulării mastocitelor înarmate cu IgE specifice alergenilor din tractul respirator. Substanţele chimice eliberate, inclusiv histamina, contractă muşchii din pereţii căilor respiratorii pentru a determina expulzarea materialului ofensator prin tuse. Faza acută de disconfort şi tuse durează aproximativ o oră. Există apoi un răspuns ulterior, în jur de şase ore, datorat eliberării mai lente a altor molecule inflamatorii puternice, numite leucotriene şi prostaglandine. Această ultimă etapă este cea mai dăunătoare şi, dacă persistă, afecţiunea poate deveni cronică, deoarece căile respiratorii devin ocluzate de mucus. Ca şi în cazul alergiilor, cauza astmului şi motivul pentru care doar unele persoane suferă de astm sunt puţin cunoscute. Factori precum acarienii, viruşii, fumul de ţigară şi poluarea nu sunt neapărat implicaţi în predispunerea unei persoane la afecţiune, dar pot provoca o criză sau o pot agrava. La nivel mondial, astmul este cel mai răspândit în Regatul Unit, unde este o cauză majoră a deceselor în copilărie şi, în general, pare să fie mai frecvent în anglofone. În ceea ce priveşte alergiile menţionate mai sus, naşterea prin cezariană ne denaturează microbiota, iar unii

copii născuţi astfel tind să dezvolte astm pe măsură ce cresc.20

O căutare de indicii privind cauza astmului a condus la o insulă îndepărtată din Atlantic, cunoscută mai ales colecţionarilor de timbre. Tristan da Cunha este un teritoriu izolat de mai puţin de 100 de kilometri pătraţi. Nu există nicio pistă de aterizare şi singurul acces este o călătorie de şase zile cu barca din Africa de Sud. În octombrie 1961, erupţia unui vulcan a dus la evacuarea tuturor celor 264 de locuitori în Marea Britanie, iar majoritatea familiilor s-au întors pe insulă abia în 1963. Un expert în astm, Dr. Noe Zamel, care i-a studiat pe locuitorii din Tristan da Cunha pentru doctoratul său, a constatat că peste jumătate dintre aceştia sufereau de astm şi că 20% dintre copii purtau un inhalator[21]. Presupunerea iniţială a fost că materialele provenite din erupţiile vulcanice au cauzat problema, dar Zamel a constatat că vântul puternic pe insulă făcea ca aerul să fie la fel de pur ca oriunde în lume. Insularii au doar şapte nume de familie, astfel că există relaţii genetice puternice. O altă populaţie insulară, cea din Barbados, suferă de asemenea de un nivel ridicat de astm, precum şi de alte alergii. Această insulă a trecut printr-o perioadă de rapide, astfel încât stilul de viaţă modern poate contribui într-un fel. Expunerea la poluarea mediului poate declanşa o criză de astm şi se presupune în mod obişnuit că expunerea zilnică înrăutăţeşte incidenţa astmului, dar acest lucru este slab susţinut de dovezi. În mod surprinzător, acolo unde au fost efectuate studii controlate, astmul alergic pare să fie mai puţin răspândit în unele oraşe. Acesta este cazul oraşului Leipzig, din fosta Germanie de Est, de exemplu, care avea o poluare severă a aerului (din cauza cărbunelui şi a industriei grele), dar mai puţine cazuri de astm decât în oraşul München, care avea o poluare similară, dar diferită (maşinile produc particule diesel).22

Un experiment interesant pe şoareci a descoperit o legătură

potenţială între sistemul imunitar şi cel nervos în astm[23]. Cercetătorii au folosit ingineria genetică pentru a inactiva un grup specific de neuroni la unii şoareci, dar nu şi la alţii. Apoi au expus toţi şoarecii la alergeni inhalaţi şi i-au testat ulterior pentru reacţii asemănătoare astmului. Spre deosebire de omologii lor normali, şoarecii modificaţi nu au prezentat simptome asemănătoare astmului. Acest lucru a condus la ideea că alergia determină sistemul imunitar să trimită semnale de sensibilizare a acestor neuroni care, atunci când sunt stimulaţi, induc simptomele. Acest lucru ar putea explica într-o oarecare măsură modul în care un tip de astm este declanşat la unele persoane de stres, exerciţii fizice sau pur şi simplu de expunerea la frig, cu condiţia ca experimentele pe şoareci să fie considerate un model foarte slab al astmului la noi.

Vivaldi suferea de o formă de astm, provocată de constricţia laringelui încă de la naştere, care s-a transformat apoi într-o tulburare astmatică severă, nervoasă. Se speculează că ar fi fost ceea ce clinicienii numesc acum disfuncţie a corzilor vocale. Unii dintre colegii săi au crezut că a simulat boala pentru a evita să îşi îndeplinească îndatoririle de preot, deoarece nu putea suporta tămâia arzândă, precum şi pentru a dobândi o coterie de admiratoare simpatice, deoarece nu putea merge decât pe distanţe scurte tară însoţitor. Boala sa a devenit o parte din ceea ce era el, un compozitor neconvenţional, vanitos şi strălucit, inspirându-l la lucruri măreţe, ca şi cum mintea sa ar fi învins limitările corpului său. În Cele *patru anotimpuri* ale lui Vivaldi, se crede că unele dintre acordurile înecate ale Toamnei reflectă starea lui Vivaldi.

Studiile de cartografiere genetică au identificat unele versiuni ale genelor imunităţii care sunt mai răspândite la astmatici decât la persoanele sănătoase, precum şi multe altele care au legătură cu funcţia pulmonară. O gamă largă de variante genetice predispun la astm şi se pare că nu doar imunitatea este de vină, însă, după zeci de ani de

cercetare, cauzele care stau la baza acestora rămân profund nedumerite.

Persoanele care suferă de o altă alergie frecventă, febra fânului, au nasul care curge, mâncărimi ale ochilor, congestie şi strănut, iar în cazul unora afecţiunea este atât de gravă încât afectează capacitatea de a dormi şi de a munci. Din nou, ţările bogate au cei mai mulţi bolnavi – până la 40 %. În multe cazuri, este puţin probabil ca alergenul vinovat să fie fânul, ci polenul multor plante diferite, care se află la nivelurile cele mai ridicate de recoltare a fânului, inclusiv graminee precum secara şi piciorul cocoşului. Polenul copacilor, cum ar fi mesteacănul, provoacă simptome primăvara, iar buruienile la sfârşitul verii. Sensibilitatea la acarienii de praf de casă poate , de asemenea, simptome nazale, în principal congestie, şi poate exacerba astmul. O altă alergie frecventă, eczema, face parte din categoria largă a dermatitelor, ale căror cauze şi simptome variază foarte mult. Majoritatea reacţiilor alergice sunt uşoare, dar cauzează totuşi multă suferinţă, deşi medicamente precum antihistaminicele şi steroizii ajută la suprimarea simptomelor.

Desensibilizarea

În ceea ce priveşte prevenirea alergiilor, este de la sine înţeles că atunci când antigenul provocator a fost identificat, acesta trebuie evitat. Dar Natasha şi-a ingerat alergenul fără să ştie. Alergia la arahide a luat amploare în urmă cu aproximativ treizeci de ani şi a condus la evitarea asiduă de către pacienţii afectaţi, ceea ce l-a determinat pe George du Toit, profesor alergii pediatrice la Londra, să sublinieze că oamenii tem de alimente nutritive şi săţioase, cum ar fi nucile şi ouăle.24 Este păcat, deoarece în prezent se consideră că, dacă un copil evită complet consumul de arahide atunci când este mic, poate fi mai predispus la sensibilizare prin doze infime mai târziu. Acest lucru este contraintuitiv, iar sfatul de a evita să se dea copiilor orice

conţine arahide şi lapte de vacă în primii doi ani de viaţă ar fi putut contribui la creşterea vertiginoasă a incidenţei acestei alergii la copii în ultimele decenii. În prezent, părinţii sunt sfătuiţi să includă arahide şi lapte în alimentaţia mici (bineînţeles, nu arahide întregi, deoarece acestea pot provoca sufocare), iar alimentele care conţin unt de arahide pot ajuta la desensibilizarea la expunerea ulterioară. Orientările oferite părinţilor sunt rezultatul unor studii precum LEAP (Learning Early About Peanut Allergy)[25]. 600 de copii cu o formă alergie sub vârsta de unsprezece luni au fost îndemnaţi să mănânce alimente care conţineau arahide măcinate, iar alţii să le evite. Când au împlinit cinci , au fost supuşi unei „provocări alimentare orale” cu alune. S-a constatat că un consum regulat de alimente care conţin arahide în copilărie reduce riscul de a dezvolta alergie la arahide cu 81 %. Veştile se răspândesc lent şi mulţi părinţi sunt încă reticenţi în a-şi expune copiii la arahide. Odată ce un pacient este alergic, se poate recurge la o terapie care presupune administrarea de cantităţi infime de arahide şi creşterea treptată a dozei.26 Cunoscută sub numele de toleranţă orală, această procedură este remarcabil de eficientă, cel puţin în condiţii atent controlate, dar nu este ceva de încercat acasă.[27]

Cercetările actuale sugerează că copiii mici pot fi sensibilizaţi la alergeni prin expunerea prin piele, dar toleraţi de aceştia în intestin: ipoteza expunerii duble la alergeni[28]Ideea este că, dacă alunele din alimente sunt evitate complet, sugarul poate deveni sensibilizat atunci când este expus la cantităţi mici de praf de alune prin crăpăturile din piele, favorizate probabil de mediul nostru interior cald şi uscat şi de detergenţii moderni. Kari Nadeau, imunolog la Universitatea Stanford, propune următoarea mantră: „Prin piele încep alergiile; prin dietă alergiile rămân liniştite.” [29]Celălalt sfat al său, pe care îl numeşte cei cinci D: (1) creşteţi nivelul de vitamina *D;* (2) păstraţi un *câine* cât timp copiii sunt mici; (3) aveţi

murdărie bună în jur; (4) evitaţi pielea *uscată* şi detergenţii puternici; (5) diversificaţi devreme *dieta.* În concordanţă cu acestea, unele cercetări sugerează că sensibilizarea la alergenii de arahide la copiii mici poate apărea prin aplicarea pe pielea inflamată cremelor emoliente pentru piele care conţin ulei de arahide ![30]

O companie din Delaware numită Lifestyle Pets făcea reclamă pisicilor hipoalergenice (ALLERCA) pentru persoanele alergice: „La preţul de 3.500 de dolari, costul unei pisici ALLERCA este similar sau mai mic decât al unora dintre rasele de pisici exotice disponibile în prezent. Pentru a fi unul dintre primii care deţin o pisică hipoalergenică ALLERCA, vă îndemnăm să vă rezervaţi pisoiul astăzi prin intermediul serviciului nostru de rezervare online”. Datele furnizate de Lifestyle Pets ar fi arătat că gena care codifică Feldl, o proteină secretată care este responsabilă de majoritatea reacţiilor alergice la pisici, a fost ştearsă la Allercas. Un titlu neobişnuit de tabloid din revista *TIME* titra: Meow, No Achoo” şi a citat Allerca drept una dintre cele mai bune invenţii ale anului 2006. Pentru a face puţină publicitate gratuită, au oferit o garanţie de un an pentru returnarea banilor.31 Din păcate, pisica hipoalergenică este un mit. Simon Brodie, fondatorul Lifestyle Pets, nu a publicat niciodată detalii despre pisici. Unii clienţi nu au primit niciodată o pisică şi a existat o avalanşă de bloguri pe calea aerului de la clienţi nemulţumiţi. Un raport realizat de ABC News în iulie 2013 a confirmat că pisicile vândute de Lifestyle Pets (Allerca) nu erau mai puţin alergice decât orice altă pisică. Simon Brodie a fost păcălit la Londra de un reporter ABC care a plătit 7 000 de dolari pentru un pisoi presupus hipoalergenic pe care Brodie îl obţinuse de la un crescător obişnuit de pisici pentru 200 de dolari.[32] Se pare că există şi o altă cale: unele diete hipoalergenice pentru pisici promit să împiedice pisica să producă atât de mult antigen Feld1!

Alte tipuri de hipersensibilitate

Reacţiile adverse cauzate de IgE sunt foarte răspândite şi sunt cunoscute sub denumirea de hipersensibilitate de tip 1, dar nu este singurul spectacol din oraş; există şi alte moduri în care apar reacţii imune inadecvate, cu alte clase de anticorpi, cum ar fi IgM şi IgG (hipersensibilitate de tip II), precum şi cu celulele T. Reacţiile de tip II sunt de obicei cauzate de molecule chimice care se leagă de exteriorul celulelor, formând structuri care sunt recunoscute ca străine şi atacate de sistemul imunitar. În acest caz, legarea IgM sau IgG, şi nu IgE, duce la atacul de către complement sau de către macrofage, provocând inflamaţie. Sensibilitatea la penicilină este un exemplu de reacţie de tip II. La unele persoane, acest antibiotic prescris în mod obişnuit duce la o serie de simptome, de la o erupţie cutanată la respiraţie şuierătoare şi nas care curge. Cazurile rare pot fi mai grave şi pot duce chiar la anafilaxie, convulsii şi pierderea cunoştinţei. Aceste persoane poartă brăţări de alertă pentru a asigura un tratament urgent în caz de urgenţă.

Un al treilea tip de hipersensibilitate, tipul III, este cauzat de anticorpi şi antigene care formează complexe mari care circulă în sânge. Aceste complexe formează depozite în pereţii capilarelor şi în alveolele plămânilor, activând complementul şi provocând inflamaţii. Acestea pot duce la alte simptome, inclusiv dureri articulare şi probleme renale. Hipersensibilitatea de tip III pare să apară după o infecţie persistentă sau inhalarea unor cantităţi mari de antigen, ca în cazul unei afecţiuni numite plămânul fermierului şi, poate mai puţin autoexplicativ, boala .*

Un alt exemplu de reacţie de tip III era mai frecvent în perioada în care persoanele cu pneumonie erau tratate cu doze mari de ser de la un cal injectat anterior cu organismul care provoacă pneumonia. Anticorpii produşi împotriva serului de cal au dus la formarea de complexe anticorpantigen, provocând febră şi artrită, care s-au scurs doar atunci când complexele au fost eliminate, un proces

care putea dura până la două săptămâni. Injectarea serului străin care conţine anticorpi adecvaţi este încă utilizată pentru tratarea muşcăturilor de şarpe, mai degrabă decât metoda macho obişnuită din western-uri, în care eroul muşcă rana şi se presupune că suge otrava. În zilele noastre, aşa-numita *imunitate pasivă,* injectarea de anticorpi preformaţi la ţintă, fie pentru cancer sau Covid-19, utilizează anticorpi „umanizaţi”, modificaţi pentru a se potrivi structurii noastre generale de anticorpi, astfel încât să nu declanşeze un răspuns.

Hipersensibilitatea de tip IV este cunoscută şi sub denumirea de tip întârziat, deoarece reacţia este mult mai lentă în comparaţie cu reacţiile mediate de anticorpi. Ea este mediată de celule T specifice care au nevoie de 48-72 de ore pentru a se dezvolta şi a elibera citokine, care la rândul lor recrutează macrofage. Alergia la nichel este un exemplu de hipersensibilitate de tip IV; ea apare atunci când pielea intră în contact cu monede sau bijuterii care conţin nichel. Cantităţi mici de metal pătrund în piele şi se leagă de proteine, creând antigene noi. Moda actuală a piercingurilor corporale a dus la o creştere uriaşă a eczemelor cauzate de alergia la nichel. Reacţia la iedera otrăvitoare este un alt tip IV de hipersensibilitate. O substanţă produsă de plantă, numită pentadecacatechol, formează complexe cu proteine care sunt recunoscute de celulele T. Nu există o reacţie iniţială atunci când frunzele sunt atinse, dar răspunsul alarmant – un tip de dermatită de contact – apare l-3 zile mai târziu. Mantra este „Frunze din trei, să fie”, cu referire la frunzele trilobate ale plantei.

În sfârşit, un nou tip de hipersensibilitate este cauzat de o reacţie specială la anumite medicamente, dintre care au fost identificate peste treizeci. Acest tip de hipersensibilitate a fost descoperit atunci când unii pacienţi au avut o reacţie cutanată violentă la abacavir, un medicament împotriva SIDA. Cu toate acestea, doar anumiţi pacienţi au reacţionat: cei cu un tip MHC special, HLA-B57.

Fragmentele de medicament formează un complex specific în canelura peptidică a moleculei HLA-B57, care este apoi recunoscut de celulele T prin intermediul unui anumit receptor al celulelor T.

În capitolul anterior am abordat daunele colaterale cauzate de infecţii. Ar putea infecţiile criptice să stea la baza creşterii de cazuri alergie? Într- adevăr, dovezi recente indică implicarea unor ciuperci altfel inofensive în declanşarea astmului, iar infecţiile cu viruşi sunt suspectate. Unii virusologi, în apărarea specialităţii lor, se plimbă pe la conferinţe purtând tricouri cu sloganul imprimat: „E VIRUSUL STUPID!” Atitudinea lor este poate de înţeles, dar, chiar dacă se datorează unui virus, nu înţelegem cum şi de ce apare răspunsul alergic.

Un tip mai nebulos de daune colaterale poate fi promovat de factori care sunt dificil de identificat, cum ar fi stresul, uzura legată de vârstă şi efectele alcoolului şi ale altor substanţe consumate abuziv (capitolul 20). Aceşti factori pot contribui la o mare varietate de afecţiuni care nu sunt în general asociate cu sistemul imunitar, cum ar fi diabetul de tip 2, obezitatea şi bolile pulmonare şi cardiovasculare. În aceste afecţiuni, inflamaţia cronică este responsabilă de recrutarea celulelor T şi B, deşi aceste celule nu sunt singurele responsabile. Ţesuturile deteriorate şi celulele moarte eliberează antigene care ar putea provoca autoreactivitate patogenă şi, din nou, sistemul imunitar, în loc să protejeze, agravează daunele[33].

* Denumirea provine din germană mast, care înseamnă „îngrăşare”, deoarece se credea în mod eronat că acestea hrănesc ţesutul înconjurător. Celulele mastocite locuiesc în ţesuturi la interfaţa cu mediul extern şi sunt esenţiale în inflamaţie.

* O denumire greşită, deoarece febra fânului nu duce la o creştere a temperaturii şi probabil că nu se datorează

fânului. Denumită oficial rinită alergică sezonieră, aceasta se datorează de obicei plantelor polenizate de vânt, cum ar fi copacii şi ierburile, deoarece particulele lor mici sunt dispersate în aer. În schimb, florile polenizate de insecte produc, în general, particule mai mari.

ţ AllergyAsthmaNetwork.org

* Există o diferenţă marcată în ceea ce priveşte prevalenţa astmului şi a alergiilor între aceste două grupuri, despre care se crede că se datorează faptului că Amish deţin căruţe trase de cai, iar Hutterites folosesc utilaje, deoarece sunt asemănători din punct de vedere genetic.

* În mod ciudat, unele pachete de alune poartă avertismentul: acest produs poate conţine urme de alune.

* Pentru cei neiniţiaţi, oamenii cresc porumbei domestici, un derivat iniţial al porumbelului de stâncă, de peste 10.000 de ani. Unii sunt crescuţi pentru spectacol, iar alţii pentru a transmite mesaje în timp de război, ceea ce se mai numeşte şi posta columbofilă. Porumbeii de curse eliberaţi la sute de kilometri depărtare se pot întoarce în cuibul lor de origine cu viteze de până la 160 km pe oră. Din nefericire, unii columbofili trebuie să renunţe la hobby-ul lor după ce devin hipersensibili la antigenele proteice inhalate.

Ocupaţie

Transplant

Transplantul de organe sau ţesuturi de la o persoană la alta este interpretat de sistemul imunitar ca o ameninţare. Răspunsul imunitar trebuie să fie suficient de scăzut pentru a preveni respingerea transplantului, dar pentru a-i permite acestuia să lupte împotriva infecţiilor.

De ce nu putem transfera un organ, cum ar fi un rinichi, de la un donator aleatoriu sau de la o victimă a unui accident, pentru a ajuta un pacient al cărui organ propriu este defect? De ce sistemul nostru de apărare spune „Nu!”? Majoritatea fiinţelor vii se feresc, în mod implicit, de orice incursiune a corpurilor străine, a trişorilor, a liber-profesioniştilor sau a pasagerilor care consumă o resursă fără să plătească. Unele nevertebrate marine, de exemplu, se răspândesc pe fundul oceanului şi, întâlnesc celule cu genele lor, le primesc şi fuzionează pentru a forma o unitate armonioasă. Cu toate acestea, în cazul unui intrus incompatibil din punct de vedere genetic, situaţia este diferită, acesta fiind rapid otrăvit sau consumat. Nepotismul este comun în natură: plantele, ciupercile, bureţii, amoebele şi bacteriile preferă compania propriilor rude. Sistemul nostru imunitar are sarcina de a respinge orice ţesut străin, chiar şi pe cel provenit de la un alt membru al familiei, cu excepţia cazului în care aceştia sunt complet compatibili genetic, ca în cazul gemenilor identici.

Transfuzie de sânge

Visul de a utiliza celulele altor persoane pentru a repara sau înlocui ţesuturile deteriorate sau pierdute a fost impulsionat de succesul compatibilizării pentru transfuzia

de sânge la începutul secolului al XX-lea. Cu toate acestea, în cea mai mare parte a istoriei medicale, fascinaţia pentru acest lichid roşu preţios a fost mai degrabă legată de sângerare de transfuzie, o practică care, în zilele noastre, ar putea fi considerată drept automutilare. Cu toate acestea, în 1666, Richard Lower de la Royal Society efectuat cu succes prima transfuzie de sânge, între doi câini, şi a raportat „Câinele va sări de pe masă, se va scutura şi va , ca şi cum nimic nu l-ar fi afectat” 1 .

Prima transfuzie la un pacient uman a fost atribuită medicului lui Ludovic al XIV-lea, Jean-Baptiste Denis. Pacientul a murit, iar transfuzia de sânge a fost interzisă, deşi în alte părţi ale Europei au existat poveşti despre voluntari care au fost transfuzaţi cu lapte, vin, bere şi mercur, precum şi cu sânge de la alte creaturi. În acelaşi an, Lower a încercat să introducă sânge de la o oaie vie în braţul unui savant excentric pe nume Arthur Coga, care suferea de demenţă. La acea vreme se credea că facultăţile mintale erau purtate de sânge. Din fericire, şi în mod surprinzător, nu s-a întâmplat mare lucru, dar alte încercări de transfuzie de sânge trebuie să fi eşuat. Acest lucru se datorează faptului că, fără o potrivire atentă, sângele donatorului este respins de sistemul imunitar.

Nu am scăpat de ignoranţa pre-transfuzională până când Karl Landsteiner, care lucra la Viena, nu a elaborat reguli privind sângele donatorului care ar fi tolerat de un anumit primitor. El a dezvoltat o modalitate de identificare şi clasificare a principalelor grupe sanguine pe baza capacităţii sângelui de la două persoane de a se aglutina atunci când este . Cele mai importante grupe de sânge A, B şi O se disting prin antigenele lor, care sunt, în general, lanţuri de molecule de zahăr legate de proteine sau lipide, de pe suprafaţa roşii. La o persoană cu grupa sanguină OO*, antigenul cuprinde doar structura de bază. La o persoană cu grupa sanguină AA, structura nucleului este modificată prin adăugarea unui zahăr numit N-

acetilgalactosamină, iar la grupa sanguină BB este modificată prin adăugarea unui zahăr galactoză. O persoană care are grupa sanguină AB are ambele modificări. Noi tolerăm orice modificare ABO pe o avem, dar producem anticorpi pentru cele pe care nu le avem. Astfel, sângele de la persoanele OO (fără zahăr adăugat) poate fi oricui – sunt donatori universali. Invers, persoanele cu grupa AB sunt receptori universali. O persoană cu grupa de sânge AA poate dona celor cu AA sau AB, dar nu şi celor cu BB, iar o persoană cu BB poate dona unui primitor cu BB sau AB, dar nu unui AA. Poate că vă întrebaţi de ce oamenii au anticorpi împotriva antigenelor ABO în primul rând? Se crede că aceştia se formează la începutul vieţii după expunerea la alimente şi microbi care exprimă molecule de zahăr similare.

În majoritatea populaţiilor umane, grupa de sânge O (OO) este cea mai frecventă, urmată de A (AA sau OA), B (BB sau OB), apoi AB, deşi frecvenţele diferă în funcţie de diferitele grupuri etnice. Încă de la Landsteiner, oamenii de ştiinţă s-au întrebat de ce avem grupe sanguine diferite. unele dovezi că persoanele OO sunt mai rezistente la malarie, deşi mai puţin rezistente la holeră. Date recente sugerează, de asemenea, o legătură între grupa de sânge OO şi simptomele mai puţin severe ale Covid- 19.2

În mai multe culturi din Asia de Est, popularizate mai întâi în Japonia, este la modă să se creadă că personalitatea unei persoane este legată de grupa sa de sânge, la fel ca semnele astrologice în alte culturi, iar în unele cazuri, grupa de sânge a unei persoane a considerată responsabilă pentru faptul că aceasta a fost agresată, discriminată sau i s-au refuzat oportunităţi de angajare. Unele servicii de matrimoniale utilizează grupa ABO atunci când decid compatibilitatea, iar grupa sanguină a unei persoane este asemănătoare semnului zodiacal al unei persoane. Un alt tip de sfat privind grupa sanguină este acela de a urma un anumit regim alimentar compatibil cu grupa ABO. Liderul

acestei filozofii este Peter J. D'Adamo, a cărui carte este un fel de bestseller. El afirmă că grupul AA provoacă cele mai grave mahmureli şi că OO este asociat cu dinţii perfecţi. Abundă mărturiile persoanelor care au slăbit cu ajutorul recomandărilor sale dietetice: cei cu grupa de sânge OO ar trebui să mănânce multe proteine, AA, mai multe fructe şi legume etc. În 2019, dieta grupei de sânge a fost desemnată de Asociaţia Britanică de Dietetică drept una dintre primele cinci diete, dintr-o lungă listă de diete ale celebrităţilor, *de evitat.*

Transfuzia de sânge a salvat multe vieţi, dar noi luăm de bună puterea sa de întinerire. Băncile moderne de sânge din întreaga lume sunt pline de pungi de polietilenă etichetate cu grijă, pline cu lichidul roşu vital, răcit şi gata să fie scos de pe raft în beneficiul unei victime nefericite a unui accident sau al unui pacient operat. Am parcurs un lung: atunci când transfuzia a fost introdusă pentru prima dată, nu existau astfel de bănci de sânge, iar transferul se făcea cu ajutorul unui tub lung, direct de la donator la primitor, într-un fel de ombilic adult.

În plus faţă de ABO, rhesus este un alt antigen important pe celulele roşii din sânge. În 1609, o moaşă franceză pe nume Louise Boursier a avut dificultăţi în a supraveghea naşterea unor gemeni. Primul geamăn a fost aproape mort la naştere, iar al doilea a dezvoltat icter sever şi a murit la scurt timp după aceea. Aceasta este, probabil, prima atestare a bolii rhesus, care apare atunci când o femeie însărcinată cu sânge rhesus (RhD) negativ este expusă la antigenul RhD pozitiv al copilului său, provenit de la tată. La prima sa sarcină, o mamă RhD negativ dezvoltă un răspuns imun la antigenul RhD dacă acesta este purtat de copil. Anticorpii pe care îi produce traversează placenta şi afectează fătul în dezvoltare în sarcinile ulterioare. Tratamentul a devenit disponibil abia în anii 1960, când a fost dezvoltat anticorpul anti-rhesus D. Anticorpul, injectat femeilor însărcinate cu RhD negativ, face ca propriul lor

sistem imunitar să mai producă anticorpi dacă sunt expuse la sânge fetal cu RhD pozitiv – celulele B naive sunt inactivate deoarece sistemul imunitar tratează ca pe un fel de memorie „falsă”. În anii 1950, în Anglia existau aproximativ o mie de decese în fiecare an din cauza bolii RhD, însă în prezent această problemă a fost practic eliminată.

Transplantul de organe

Spre deosebire de transfuzia de sânge, încercările de transplant de organe şi ţesuturi solide au avut un început mult mai puţin întreprinzător. În secolul al IlI-lea, doi gemeni cunoscuţi sub numele de Cosma şi Damian aveau reputaţia de a vindeca şi de a vindeca bolnavii. Erau arabi care au îmbrăţişat creştinismul şi au fost arestaţi de Lysias, guvernatorul Ciliciei, şi condamnaţi la moarte pentru credinţa şi notorietatea lor. Se pare că au supravieţuit majorităţii încercărilor de execuţie, dar în cele din urmă au cedat decapitării, iar reputaţia lor pentru miracole s-a răspândit şi mai mult după ce au devenit martiri. Cel mai faimos miracol al lor, care a făcut obiectul multor picturi*, este transplantul unui picior de la un donator la un verger al bisericii romane, al cărui picior fusese amputat din cauza cangrenei. În picturi, vergerul pare să doarmă în timpul operaţiei, iar sfinţii îl observă cu satisfacţie profesională. Piciorul este negru în unele reprezentări (deşi alb în altele) şi se crede că provine de la un etiopian fără nume. Cosma şi Damian au devenit sfinţii patroni ai farmaciei şi medicinei[3], însă această primă presupusă operaţie a fost cel mai probabil sortită eşecului, din cauza respingerii de către sistemul imunitar.

Operaţia lui Cosma şi Damian ar fi fost inutilă dacă am fi fost ca salamandrele. Aceşti amfibieni îşi pot regenera membrele. De ce nu putem face şi noi la fel? Macrofagele pot fi o parte a problemei. La salamandre, aceste celule împiedică formarea ţesutului cicatricial, lăsând o foaie

curată pentru regenerare. În laborator, salamandrele cărora le lipsesc macrofagele nu reuşesc să creeze noi membre şi formează în schimb cicatrici[4]. La om, macrofagele ajută la stoparea infecţiilor şi provoacă inflamaţii, pregătindu- se pentru o reparaţie rapidă, dar nu opresc cicatricile. Experimentele cu salamandre sugerează că acestea nu au „gene de regenerare” speciale. Dacă aşa stau lucrurile, am putea învăţa cum să facem acest truc pentru noi înşine în viitor, pentru a înlocui organe inimile, dacă nu chiar membre întregi, modificând sistemul imunitar pentru a preveni cicatrizarea ţesuturilor. Un proiect de cercetare care utilizează micuţii peşti zebră de apă dulce, care au în comun 80 % din genele noastre, este conceput pentru a explora această posibilitate[5].

Transplanturile de ţesuturi au un succes remarcabil dacă donatorul şi primitorul sunt identici din punct de vedere genetic, cu alte cuvinte complet compatibili. De exemplu, în cazul tratării arsurilor, se obişnuieşte să se transplanteze piele dintr-o parte a corpului în alta. În mod similar, în cazul în care un geamăn identic este folosit ca donator de rinichi, succesul este garantat, iar primitorul nu necesită imunosupresie cu medicamente sau necesită o imunosupresie redusă. În imunologia experimentală, şoarecii consangvinizaţi sunt identici genetic şi se comportă ca nişte gemeni identici pentru transplant. Din păcate, majoritatea oamenilor care necesită un transplant nu au avantajul unui geamăn conform. Majoritatea transplanturilor de organe – cunoscute sub numele de transplanturi *alogene* – provin de la un individ donator genetic diferit, iar problema este una de respingere imunitară.

Confirmarea faptului că sistemul imunitar este de vină este rapiditatea respingerii unui al doilea transplant de la acelaşi donator. Aşa cum vom discuta în capitolul următor, sistemul imunitar adaptiv are memorie, ceea ce este esenţial pentru vaccinare. Pielea transplantată pe un

şoarece de la un şoarece donator incompatibil se încreţeşte, se desprinde şi este respinsă sumar după 12 zile. Această primă întâlnire cu o grefă străină stimulează imunitatea şi, dacă se încearcă din nou un transplant de la acelaşi donator, respingerea este şi mai rapidă, iar pielea durează mai puţin de şapte zile.

Respingere rapidă din cauza anticorpilor din recipient

După cum am învăţat, principalele arme care detectează străinătatea sau „non-sinele” în imunitatea adaptivă sunt anticorpii şi celulele T. Se poate produce o respingere extrem de rapidă în cazul în care există anticorpi preexistenţi la primitor faţă de ţesutul primit. Anticorpii se leagă de proteinele de pe mucoasa capilarelor din organul transplantat şi activează complementul, rezultând o scurgere. Mai rău, coagularea sângelui este activată, iar coagularea blochează vasele, făcând organul transplantat inutilizabil. Este posibil ca un primitor să fi fost predispus să genereze astfel de anticorpi faţă de un donator potenţial din cauza unui transplant anterior. De exemplu, un pacient suficient de nefericit încât să aibă nevoie de două transplanturi poate genera anticorpi împotriva organului care a fost transplantat prima dată, care apoi atacă al doilea transplant. O modalitate a depăşi respingerea anticorpilor este de a exploata un truc folosit de bacteria *Streptococcus pyogenes.* Aceasta produce o enzimă care degradează anticorpii, făcându-i ineficienţi. Tratarea pacienţilor cu un medicament care conţine această enzimă, numit imlifidază, poate îmbunătăţi rata de succes a transplantului, dar în prezent acest medicament are un cost prohibitiv.6

Respingerea acută prin anticorpi poate apărea dacă donatorul şi primitorul sunt incompatibili ABO, deoarece zaharurile ABO sunt prezente pe mucoasa vaselor de sânge, precum şi pe roşii. Cu toate acestea, o descoperire recentă

implică pomparea unei enzime prin rinichi înainte de implantarea acestuia la primitor, astfel încât să se elimine zaharurile şi organul donat să semene mai mult cu tipul universal OO al donatorului. Această procedură ar putea fi salvatoare pentru cei ale căror grupe sanguine sunt mai rar întâlnite în băncile de ţesuturi actuale.

Respingerea prin intermediul celulelor T

În marea majoritate a cazurilor de transplant de organe între două persoane, se alege un donator compatibil ABO, iar primitorul este supus unui test de depistare a anticorpilor la organul donator. Răspunsurile celulelor T la diferenţele de ţesut dintre donator şi primitor rămân o problemă, în special diferenţele MHC. După cum s-a explicat în capitolul 8, moleculele MHC se află pe suprafaţa celulelor, unde prezintă mici peptide receptorilor celulelor T. Orice receptori care se leagă de moleculele MHC cu peptide proprii sunt eliminaţi în timus, astfel încât celulele T se activează numai dacă în canelura moleculei MHC există o peptidă care nu este proprie. Aceste celule T sunt extrem de sensibile la cantităţi infime de peptide străine prezentate de moleculele MHC şi pot fi capabile să detecteze o singură moleculă pe o celulă. (Această sensibilitate este greu de imaginat, dar eu sunt uimit cum

câinii mirositori sunt capabili să urmărească un miros la zece minute după ce cineva a traversat un câmp deschis). Cu excepţia cazului în care donatorul este exact compatibil MHC cu primitorul, ţesutul transplantat va conţine molecule MHC non-self pline cu o varietate de peptide. În această situaţie, nu contează că peptidele nu provin de la un agent infecţios. Dacă doar câţiva dintre miliardele de receptori diferiţi ai celulelor T din recipient se leagă întâmplător de structurile MHC-peptidice non-self, aceştia vor declanşa o reacţie imună profundă, declanşând răspunsuri inflamatorii dăunătoare, stimulând macrofagele distructive şi celulele T citotoxice.

După transplant, un rinichi respins, umflat cu limfocite, arată ca şi cum ar fi fost atacat ca un invadator malign, nu ca un organ benign care salvează viaţa, iar bietul primitor trebuie să facă faţă unei alte operaţii, cu tot stresul pe care aceasta îl implică. Orice variaţie între donator şi primitor la nivelul MHC poate duce la respingere, dar chiar dacă există o potrivire MHC perfectă, alte antigene „minore” pot fi recunoscute de sistemul imunitar. Spre deosebire de tipizarea ABO a sângelui, nu există donatori universali şi nici receptori universali.

O compatibilitate MHC nu este necesară pentru transplantul anumitor ţesuturi. Transplantul de cornee (stratul transparent din faţa ochiului) este, în general, un succes, cu o nevoie minimă de medicamente imunosupresoare. Ochiul este un loc „privilegiat” în ceea ce priveşte imunitatea, probabil din cauza slabei sale aprovizionări cu sânge şi limfă. Organele solide care sunt frecvent transplantate includ rinichiul, ficatul şi inima, uneori combinate. Transplantul simultan de rinichi şi pancreas pentru cei 40 % dintre pacientii cu rinichi aflati în dializă şi care suferă de diabet
de tip 1 are un succes din ce în ce mai mare. Din motive care nu sunt bine înţelese, ficatul necesită putină imunosupresie şi este uneori inclus într-un transplant triplu de organe de la un donator decedat, deoarece poate facilita acceptarea celorlalte organe.

Transplanturile de rinichi sunt în prezent o practică de rutină, dar nu este întotdeauna posibil să se găsească un donator potrivit. Deciziile trebuie luate luând în considerare compromisurile dintre aşteptarea găsirii unui donator compatibil, deteriorarea sănătătii unui pacient aflat sub dializă şi calitatea rinichiului donat. Un organ perfect compatibil de la un donator bătrân, decedat, care trebuie transportat sute de kilometri, poate să nu aibă avantajul unui rinichi proaspăt, chiar compatibilitatea nu este perfectă. La începuturile transplanturilor de rinichi,

chirurgii nu erau convinşi de importanta compatibilităţii MHC, însă în decursul mai multor decenii de colectare a datelor a devenit clar: cu cât compatibilitatea este mai bună, cu atât perspectivele sunt mai bune.

Chiar şi atunci când tipurile de tesut sunt bine potrivite, primitorii trebuie să ia medicamente imunosupresoare puternice pe viată pentru a preveni respingerea. O anumită formă de condiţionare medicamentoasă este, în general, efectuată înainte de transplant, adesea sub formă de corticosteroizi, care au o actiune antiinflamatoare similară cu cea a hormonilor naturali. O altă abordare este utilizarea anticorpilor monoclonali, care ucid celulele albe din sânge, cum ar fi celulele B şi T, prin recrutarea complementului. După transplant, medicamente azatioprina pot fi utilizate pentru a distruge celulele care se divid, în special celulele T distructive.

Unul dintre cele mai utile medicamente pentru transplanturi a fost descoperit întâmplător. În 1969, Hans Peter Frey, un angajat al companiei farmaceutice elveţiene Sandoz, a colectat mostre de sol în timp ce se afla în vacantă în Norvegia. Compania spera să descopere noi antibiotice, dar, în schimb, mostra de sol conţinea o ciupercă, *Tolypocladium inflatum,* despre care s-a constatat că suprima răspunsurile imunitare. Compusul activ pe care îl conţinea, cunoscut sub numele de ciclosporină, a inaugurat ceea ce a devenit cunoscut sub numele de *era ciclosporinei,* când acest progres major a transformat transplanturile în ceva obişnuit. După descoperirea întâmplătoare a acestui medicament, care blochează celulelor T, au fost descoperite şi altele, iar acum există posibilitatea de a alege. Doza acestor medicamente este atent monitorizată pentru a preveni respingerea transplantului, lăsând în acelaşi timp suficientă imunitate pentru a combate infecţiile. Pacienţii sunt obligaţi să ia medicamente imunosupresoare pe viaţă, ceea ce reprezintă o adevărată impunere pentru unii care uită, sau pentru alţii

care decid că nu pot suporta regimul zilnic. Consecinţele pot fi pierderea transplantului, dar un grup rar de pacienţi care au încetat ia medicamentul supravieţuiesc fără probleme. Acest grup face unui studiu intens pentru a încerca să se înţeleagă cum reuşesc aceştia să îşi păstreze transplantul MHC-incompatibil fără imunosupresie.7

Organe de la porci

O problemă critică a transplantului de organe precum rinichii şi inimile este lipsa donatorilor. Unele companii întreprinzătoare au încercat să depăşească această limită prin utilizarea porcilor ca donatori de organe, în aşa-numitele *xenotransplanturi.* Pentru majoritatea oamenilor, aceasta pare o propunere neatractivă, dar, deoarece porcii sunt uşor de crescut şi organele lor au o dimensiune similară cu ale noastre, pionierii nu s-au lăsat intimidaţi. Odată ce s-au apucat de treabă, şi-au dat seama că aveau de depăşit câteva probleme serioase. În primul rând, s-a constatat că avem tendinţa de a produce anticorpi împotriva diferitelor ţesuturi de porc, la fel ca şi împotriva antigenelor ABO. În al doilea rând, proteinele complementului care funcţionează la noi, pentru a evita atacarea propriilor noastre ţesuturi, cum ar fi factorul de accelerare a descompunerii (capitolul 3), nu funcţionează bine între specii. Ambele probleme au putut fi rezolvate printr- o inginerie genetică inteligentă pentru a „umaniza” efectiv unele dintre moleculele de pe organele porcilor.

Până atunci, totul mergea bine. Apoi, chiar înainte de Crăciunul din 1984, chirurgul veterinar David Bee s-a ocupat de o vacă bolnavă la o fermă din Sussex. El nu mai văzuse până atunci simptomele ciudate ale pierderii în greutate şi ale poziţiei instabile la o vacă, dar în anii următori acestea aveau să devină familiare. Boala vacii nebune, sau encefalopatia spongiformă bovină (ESB), a fost provocată de hrănirea vitelor cu făină de oase obţinută din creierul şi organele vacă şi de oaie, care conţineau proteine

infecţioase, îndoite greşit, numite prioni.* În scurt timp, s-a realizat că oamenii ar putea fi infectaţi prin consumul de carne contaminată. Cele mai pesimiste scenarii din presa tabloidă preziceau o epidemie majoră de neurodegenerare debilitantă ca urmare a consumului de hamburgeri ieftini.

În realitate, cazurile umane au fost de ordinul sutelor, nu al zecilor de mii, însă evenimentele au concentrat atenţia asupra nesăbuinţei potenţiale de a transplanta ţesuturi animale de provenienţă necunoscută în corpurile noastre. Pericolul perceput nu provenea numai de la prioni, ci şi de la viruşii ascunşi care ar putea fi ajutaţi să sară specia. Toate animalele, inclusiv noi, conţin aceşti viruşi. După cum am menţionat anterior, majoritatea dintre noi primim o doză de virus Epstein-Barr (EBV) şi citomegalovirus (CMV) când suntem tineri şi le tolerăm, deşi acestea pot provoca boli mai grave la persoanele infectate pentru prima dată la vârsta adultă. În plus faţă de aceşti viruşi, ADN-ul nostru dezvăluie dovezi ale numeroaselor întâlniri istorice, *retrovirusurile,* dintre care unele rămân ca secvenţe întregi sau parţiale în ADN-ul nostru. Alte specii au propriile versiuni ale acestor invadatori, iar unele sunt rezervoare pentru viruşi vii cu potenţialul de a trece de la o specie la alta, cum ar fi, de exemplu, infamele coronavirusuri la lilieci şi virusurile gripale la porci şi găini.

Ce s-ar întâmpla dacă un transplant de organe ar trezi la viaţă un agent infecţios adormit? Acest lucru ar fi destul de grav pentru primitor, dar imaginaţi-vă dacă, odată eliberat din specia gazdă, agentul ar infecta restul omenirii. Riscul poate fi extrem de mic, dar nu este zero, iar unele experimente au găsit dovezi că un virus de porc ar putea infecta celulele umane. După aceasta, entuziasmul iniţial pentru transplantul de organe de porc a scăzut. Cu toate acestea, o evoluţie recentă în transplantul pulmonar ar putea schimba această perspectivă. Plămânii se deteriorează rapid atunci când sunt extraşi de la donator şi devin improprii pentru a fi transferaţi la un pacient, astfel

încât o sursă de donator animal viu, dacă ar putea fi curăţată de orice infecţie potenţială, este de dorit, dacă nu esenţială. Plămânii pot fi menţinuţi într-o stare mai sănătoasă după prelevarea de la animal prin conectarea lor la un ventilator şi punerea lor în circulaţie cu sânge chiar înainte de transplant.8

David Bennett, un meşter în vârstă de 57 de ani, a fost prima persoană care a primit o inimă de porc modificată genetic, transplantată de chirurgii de la Universitatea din Maryland.[9]Inima a fost modificată prin eliminarea a trei gene de porc şi inserarea a şase gene umane. El a murit la două luni după ce a primit organul, care în cele din urmă a cedat, deşi nu a existat niciun semn de respingere imună. În ceea ce ar putea fi studii pivotale, recent, rinichii şi inimile de porc provenite de la animale modificate genetic au fost transplantate cu succes la om[10].

Foarte rar, celulele străine invadatoare reuşesc să depăşească respingerea de către gazdă. Răspândirea tumorilor transmisibile la diavolii tasmanieni este un exemplu de celule libere care nu sunt binevenite[11]. Diavolii tasmanieni, marsupiali carnivori care se găsesc în prezent doar pe insula lor omonimă, nu sunt drăgălaşi. Au o muşcătură feroce şi sunt fericiţi să orice fel de carne rămasă prin preajmă, inclusiv pe drumuri. În anii 1990 s-a realizat că sunt ameninţaţi de o tumoare urâtă care se formează în jurul gurii şi care are caracteristica unică de a fi un cancer transmisibil. Tumorile faciale ale diavolului sunt răspândite prin muşcăturile frecvente ale acestor animale. Majoritatea speciilor, inclusiv a noastră, au o barieră construită împotriva infecţiei cu celule canceroase, deoarece moleculele MHC ale acestora sunt foarte variabile şi este puţin probabil ca două persoane neînrudite să aibă tipuri identice de ţesuturi. În schimb, la unii diavoli din Tasmania, MHC variază foarte puţin, probabil pentru că populaţia este mică şi omogenă din punct de vedere genetic. De asemenea, celulele tumorale pot deveni

invizibile pentru sistemul imunitar deoarece nu au molecule MHC pe suprafaţa lor. Unele rase de câini au, de asemenea, tumori venerice transmisibile, care se transmit între animale prin lingere, coit sau adulmecare, de mii de ani. Întâmplător, alte specii, inclusiv gheparzii, au molecule MHC care variază puţin, dar până în prezent nu există dovezi de tumori transmisibile la aceste feline mari, probabil din cauza existenţei lor semi-nomade. Din fericire, nu au fost raportate cazuri de transmitere a tumorilor umane între oameni.

Transplantul de celule stem

Aşa cum s-a explicat în capitolul 2, celulele stem hematopoietice sunt progenitorii tuturor tipurilor de celule specializate din sânge. Transplantul acestor celule poate fi un tratament eficient pentru cancerele celulelor albe din sânge, cum ar fi leucemia sau limfomul, şi pentru bolile de imunodeficienţă la copii. Anterior, extragerea măduvei osoase de la donator nu era lipsită de disconfort, iar în prezent se preferă recoltarea celulelor stem direct din sânge, după stimularea proliferării acestora în circulaţia donatorului cu ajutorul citokinelor. O altă sursă bogată de celule stem este sângele din cordonul ombilical, iar unii părinţi iau măsuri pentru ca celulele din cordonul ombilical al copilului lor să fie congelate la naştere, în cazul în care copilul sau unul dintre fraţii săi va avea nevoie în viitor de un donator pe deplin compatibil.

modalităţi de a ocoli problema găsirii unui pacient compatibil de la un străin pentru un transplant alogeneic de celule stem. Una dintre acestea este utilizarea propriilor celule, un aşa-numit transplant *autolog,* la fel cum se face pentru a înlocui un petic de piele în urma unei arsuri grave. Pentru a face acest lucru în cazul unui cancer de sânge, celulele stem sunt stimulate cu doze de un factor de creştere specific şi sunt apoi recoltate din sângele pacientului. Orice celule canceroase rămase în corpul

pacientului sunt apoi distruse chimioterapie sau iradiere. Celulele stem recoltate, curăţate şi de celulele canceroase, sunt apoi transfuzate înapoi pacientului, unde se instalează în măduva osoasă. Avantajul acestui tip de transplant este celulele donatorului, fiind propriile celule, sunt perfect compatibile. Dezavantajul este că problema poate reveni în cazul în care unele celule canceroase rămân printre celulele stem care sunt returnate pacientului.

Agenţii precum Laboratorul Anthony Nolan din Londra caută donatori compatibili pentru transplanturi de celule stem şi ţin registre ale persoanelor complet tipizate. Anthony Nolan s-a născut în 1971 cu o boală rară a sângelui numită sindromul Wiskott-Aldrich. Singurul remediu era transplantul de măduvă osoasă, dar în acea perioadă nu exista niciun sistem de găsire a unui donator neînrudit şi nu exista niciun donator compatibil printre membrii familiei sale. Mama lui Anthony, Shirley, a înfiinţat primul registru de măduvă osoasă din lume în 1974 şi de atunci Nolan a ajutat la găsirea de donatori pentru peste 16 000 de transplanturi. Site-ul web al organizaţiei oferă cifre clare: la fiecare paisprezece minute, cineva este diagnosticat cu cancer de sânge şi, în fiecare an, peste 2 000 de persoane din Regatul Unit au nevoie de un transplant de măduvă osoasă. Şaptezeci şi cinci la sută dintre pacienţii din Regatul Unit nu vor găsi un donator compatibil în familia lor, astfel încât sunt dependenţi un donator neînrudit. Doar 69 % dintre aceştia găsesc un donator compatibil, iar acest procent scade la 20 % în cazul pacienţilor de culoare, asiatici sau aparţinând altor minorităţi etnice, în mare parte din cauză că baza de date favorizează cea mai frecventă etnie, care în Londra obişnuia să fie alb-caucaziană, dar şi pentru că moleculele MHC africane sunt în general mai diverse.* fac eforturi pentru a recruta mai multe minorităţi, iar baza de date cu secvenţe ale tipurilor de ţesuturi, care este acum internaţională, se extinde continuu.

O altă abordare a găsirii unui donator compatibil în

transplantul de celule stem este aşa-numitul transplant haploidentic sau pe jumătate identic. Majoritatea pacienţilor nu vor avea un frate sau o soră cu gene MHC compatibile pe ambii cromozomi parentali; cu toate acestea, este probabil să aibă un părinte, un frate, un văr sau o altă rudă care are un set compatibil de gene MHC, o jumătate compatibilă. Marele avantaj al acestei abordări constă în faptul că există un donator de familie disponibil, chiar dacă nu este complet compatibil. Transplanturile semigame au avantajul suplimentar că transplantul sau grefa recunoaşte adesea celulele leucemice ca fiind străine şi le omoară. În general, acestea sunt administrate împreună cu o doză de ciclofosfamidă, medicament imunosupresor. Acest răspuns al grefei împotriva leucemiei funcţionează probabil prin intermediul celulelor natural killer. Este un fel de imunoterapie tumorală, un subiect pe care îl vom aborda într-un capitol ulterior. Reversul medaliei este răspunsul *grefă contra gazdă,* în care celulele transplantate atacă ţesuturile primitorului, cu excepţia cazului în care celulele T sunt eliminate din celulele stem înainte de transplant. Răspunsul grefă-versus-gazdă poate afecta pielea, ficatul şi intestinul şi este atenuat prin tratamentul cu medicamente imunosupresoare. Poate părea ciudat că aceste transplanturi funcţionează atunci când jumătate din moleculele MHC sunt străine. Într-adevăr, nu toate transplanturile de celule stem sunt la fel de eficiente. Acestea par să funcţioneze cel mai bine pentru leucemia mielogenă acută. În unele clinici de transplant, „standardul de aur” este încă o potrivire completă a tipului de ţesut.

Un efect secundar extrem de rar, dar norocos, al unui transplant de măduvă osoasă este vindecarea efectivă, sau cel puţin remisia susţinută, a HIV- SIDA. Două astfel de cazuri au fost cunoscute iniţial ca *pacientul din Berlin* şi *pacientul din Londra,* pentru a păstra anonimatul. Aceştia au primit transplanturi de celule stem hematopoietice pentru cancere ale globulelor albe de la donatori cu o mutaţie specifică într-o proteină, CCR5, un receptor pe care

HIV îl utilizează pentru a accesa celulele. Din fericire, ambii subiecţi au putut întrerupe antiretrovirală după transplant. Pacientul din Berlin, identificat ulterior ca Timothy Ray Brown, care a contractat HIV în 1995, a fost diagnosticat cu leucemie mieloidă acută şi a transplantul în 2007. După treisprezece ani, murit de leucemie în 2020. Pacientul din Londra, Adam Castilljo, este încă în viaţă şi în remisie HIV fără medicamente.

Consideraţii etice

Transplantul este acum acceptabil şi banal. Primul transplant de rinichi a fost efectuat în 1954, iar unii supravieţuitori ai transplanturilor sunt în viaţă de peste cincizeci de ani, purtând un organ de la un donator, de obicei de la un frate în viaţă. După cum s-a menţionat, primirea unui organ de la un donator decedat este, în general, mai puţin reuşită, deoarece acesta trebuie ambalat şi expediat, condiţii care nu favorizează menţinerea în bună stare a fiziologiei delicate. În anii 1970, în Marea Britanie, Angela Dunn, o pacientă care avea nevoie urgentă de un transplant, făcea dializă şi nu se aştepta să mai trăiască prea mult. Un chirurg pionier din Cambridge, Roy Calne, i-a oferit şansa de a primi un rinichi de la un bărbat mort într-un accident de motocicletă. Din fericire, o jumătate de secol mai târziu, Angela este în viaţă şi se simte bine, iar transplanturile de rinichi sunt o rutină.

O poveste apocrifă este cea a unei femei care şi-a donat rinichiul soţului ei, care ulterior a fugit cu coordonatorul transplantului. Alte cazuri, relatate în ziarele de duminică, includ cel al Samanthei Lamb, o mamă în vârstă de 41 de ani, care a fost supusă operaţiei de transplant pentru soţul ei, Andy, şi chiar a slăbit în mod conştiincios pentru a se pregăti pentru intervenţie. La câţiva ani după operaţia care i-a salvat viaţa, a aflat că Andy avea de gând să o părăsească şi îşi dorea rinichiul înapoi.12 Penuria de rinichi a determinat alţi donatori altruişti să participe la

programele de donare de rinichi în viaţă, iar aproximativ o treime din transplanturi sunt de acest tip. Donarea unei părţi din ficat este un alt generos care salvează vieţi.

Pe de altă parte, nu toate transplanturile sunt binevenite. În 1998, un neozeelandez în vârstă de 48 de ani, Clint Hallam, care şi-a pierdut braţul drept într-un accident de ferăstrău, a beneficiat cu succes de un transplant de mână, dar a fost nemulţumit de rezultat, deoarece era o mână de femeie, mai mică decât cea rămasă pe braţul său bun. A devenit dezamăgit de rezultat, nu a mai respectat regimul de medicamente imunosupresoare şi, în cele din urmă, a ales să i se extirpe mâna[13]. Hallam se pare că era pe fugă pentru activităţi infracţionale în timp ce încă avea transplantul şi se pare că degetele sale au rămas capabile să folosească un card de credit în timp ce el se sustrăgea braţului puternic al legii. Este de înţeles, probabil, că unii nu văd de ce infractorii ar trebui să beneficieze de operaţii de transplant care le salvează viaţa. David Bennett, care a primit prima inimă de porc, a fost considerat nedemn de operaţie de către soţia victimei pe care a înjunghiat-o mortal. Chirurgul care a transplantat un ficat unuia dintre puternicii şefi de bandă din Japonia a fost, de asemenea, denigrat.

O echipă de 140 de asistenţi medicali, condusă de Eduardo Rodriguez, director al unui program de transplant de faţă, a fost necesară pentru Joe DiMeo, un pacient mai docil, care a suferit un dublu transplant de mână şi faţă. DiMeo a adormit la volan în drum spre casă, după ce lucrase în schimbul de noapte, şi a suferit arsuri grave după ce maşina sa s-a ciocnit şi a luat foc. El a avut nevoie de patruzeci şi cinci de zile la terapie intensivă, urmate de alte două luni de spitalizare pentru a învăţa să îşi folosească pleoapele şi noile mâini[14].

Transplantul de inimă este o sursă de mirare care captează imaginaţia, aşa cum este descris în romanul lui Maylis de Kerangal *Mend the Living*[5], în care ea urmăreşte emoţiile

intense ale familiilor, medicilor şi coordonatorilor de transplant în timp ce efectuează operaţia de salvare a vieţii, al cărei succes depinde de moarte. În Regatul Unit, din cele 15 000 de persoane care ar putea beneficia de această operaţie, doar aproximativ 150 de inimi sunt disponibile în fiecare an. Unii chirurgi propun număr mai mare de persoane să poată fi ajutate în viitor cu ajutorul pompelor cardiace artificiale şi al terapiei cu celule stem.16 Există un mare optimism cu privire la faptul că celulele stem autologe (proprii) vor fi utilizate în cele din urmă pentru a înlocui ţesuturile deteriorate şi chiar organe întregi. Ele pot fi obţinute chiar şi din piele sau din orice alt ţesut, pentru a produce fragmente de organe cultivate în laborator ca înlocuitori ai ţesuturilor pierdute. S-a demonstrat bucăţi de ficat produse din celule stem umane funcţionează, cel puţin atunci când sunt transplantate la şoareci[17].

Când Christian Barnard a efectuat primul transplant de inimă, iniţial s-a crezut că nu este etic. Inima era încă percepută de unii mai degrabă ca sediul sufletului decât ca o simplă pompă, iar o inimă care bate era sinonimă cu viaţa. Conceptul nostru de moarte a fost revizuit în 1959 de Maurice Goulon şi Pierre Mollaret, care au propus ca aceasta să fie legată de creier şi nu de inimă, care poate continua să funcţioneze după moarte. În 1976, definiţia morţii a fost clarificată ca moarte a trunchiului cerebral şi a fost permisă prelevarea de inimi încă bătătoare de la donatori aflaţi sub ventilaţie. Alte probleme morale, juridice şi etice au trebuit să fie depăşite, însă autorităţile de reglementare au fost nevoite să ţină pasul cu evenimentele atunci când, la 2 decembrie 1967, în Cape Town, Africa de Sud, Denise Darvall, în vârstă de 25 de ani, a fost lovită de o maşină care circula cu viteză şi a suferit leziuni cerebrale fatale. În acea noapte, doctorul Christian Barnard a transformat tragedia morţii doamnei Darvall în speranţă pentru un bărbat în vârstă de 54 de ani, Louis Washkansky, aflat în chinurile finale ale insuficienţei cardiace. Publicitatea legată de primul transplant de inimă reuşit a

stârnit interes din toate părţile. Barnard îi spusese lui Washkansky că operaţia sa are 80% şanse de reuşită. În mod sigur, pacientul a reuşit să converseze cu soţia sa după ce şi-a recăpătat cunoştinţa, dar a murit de pneumonie optsprezece zile mai târziu. În 1968, cel de-al doilea pacient transplantat, Philip Blaiberg, a supravieţuit peste un an. În prezent, se efectuează 5 000 de transplanturi de inimă în fiecare an, cu o medie de supravieţuire de cincisprezece ani. Un astfel de pacient, John McCafferty, a trăit timp de treizeci şi trei de ani şi a murit în 2016, la vârsta de şaptezeci şi trei de ani. Christian Barnard a devenit peste noapte o senzaţie mediatică, dar faima i s-a urcat la cap. S-a întâlnit cu vedete de cinema şi a devenit, după toate , unul dintre cei mai mari afemeiat din lume. În mod ironic, s-a spus că ar fi murit din cauza unei probleme cardiace în 2001, dar autopsia a arătat că moartea sa datorat mai degrabă unui atac sever de astm.

O demonstraţie directă a potenţialului de înlocuire a organelor prin intermediul unui animal intermediar a venit de la un experiment notoriu, aşa-numitul şoarece urecheat, care părea să aibă o ureche umană crescând pe spatele său. Imaginile cu acest şoarece, realizate în cadrul unui experiment realizat de o echipă condusă de Charles Vacanti de la Massachusetts General Hospital, au ajuns în presa internaţională şi au fost criticate de activiştii pentru drepturile animalelor.18 „Urechea” era de fapt un cartilaj în formă de ureche obţinut prin însămânţarea celulelor cartilajului de la o vacă într-o matriţă şi implantarea acesteia sub pielea şoarecelui. O abordare mai puţin dramatică a fost utilizată pentru a crea urechi pentru copiii născuţi cu microtia, în care urechea externă este subdezvoltată[19]. O scanare a urechii neafectate a copilului este utilizată pentru a crea o imagine în oglindă a structurii pe o imprimantă 3D, într-un material biodegradabil, punctată cu mici găuri. Celule de cartilaj prelevate de la urechea sănătoasă a copilului sunt apoi infuzate pentru a creşte în găuri, timp de trei luni în laborator. Pe măsură ce

matriţa începe să se degradeze, urechea este grefată pe copil pentru a obţine simetria cu urechea naturală.

Unele persoane nu doresc să aştepte până când tehnicile vor fi perfecţionate şi există reclame pentru injecţii cu celule stem din surse dubioase care sunt ilegale şi potenţial periculoase, majoritatea cu o eficacitate ştiinţifică fragilă.

Un ziar local a declarat primul transplant de inimă o abominaţie. A invocat Sfânta Scriptură şi s-a întrebat dacă beneficiarul transplantului mai are suflet. Se spunea că Barnard era un monstru, iar pacientul său un fraier. Se spunea că întreaga afacere este o ofensă împotriva lui Dumnezeu, a naturii şi a umanităţii. Aceste obiecţii au dispărut foarte repede, dar o problemă etică îngrijorătoare rămâne în comerţul cu organe. La un congres internaţional al Societăţii de Transplant, desfăşurat la Roma în 2000, am ştiut că se întâmplă ceva special atunci când o limuzină neagră s-a oprit în viteză, flancată de bodyguarzi în costum negru pe bord. Pasagerul acesteia, Papa loan Paul al Il-lea, ne-a spus că donarea de organe, „efectuată într-un mod acceptabil din punct de vedere etic”, este o modalitate viabilă de a oferi speranţă multor pacienţi. El a fost preocupat de inacceptabilitatea morală a comercializării organelor umane sau a considerării acestora drept „obiecte de schimb sau comerciale”. De exemplu, primesc e-mailuri de genul acesta de la persoane disperate, deşi nu sunt de transplant: „Bună ziua, numele meu este [furnizat] şi sunt din Ucraina. Am găsit adresa dvs. de e-mail pe un site medical. Sunt un bărbat în vârstă de 34 de ani. Nu fumez ţigări şi nu beau alcool. Sângele meu este O+ şi am o sănătate bună. Vreau să fiu donator viu. Caut un primitor care este gata să plătească bine. Sunt dispus să donez unul dintre rinichii mei sau o parte din ficatul meu, dar vreau să primesc o compensaţie mare pentru asta”.

Natura a rezolvat problema incompatibilităţii

Am putea afla mai multe despre imunologia transplantului studiind natura: un copil conţine jumătate din genele tatălui său, dar se dezvoltă în corpul mamei fără a fi atacat de sistemul imunitar al acesteia. Atât bebeluşul, cât şi placenta sa – primul şi cel mai mare organ produs de bebeluş – sunt în acest sens o grefă străină. Suntem departe de a înţelege modul în care mama tolerează copilul nenăscut, iar pentru a explora acest aspect trebuie să ne gândim la naştere într-un mod radical nou.

Având în vedere populaţia mondială în creştere, aţi putea crede că naşterea unui copil este un proces natural nedureros şi eficient, însă multe mame v-ar spune contrariul. Chiar şi cu ajutorul intervenţiilor moderne, naşterea poate fi o dificilă, în unele cazuri punând viaţa în pericol. Profesorul Ashley Moffett a făcut din naştere studiul vieţii sale.20 Ea explică faptul că *dilema obstetricală* – problemele legate de naştere – sunt unice pentru noi şi pentru evoluţia noastră deosebită. Alte primate nu întâmpină mari dificultăţi la naştere; bebeluşul iese practic din mamă, aceasta îl linge şi este gata de plecare. Fiinţele umane, pe de altă parte, au dezvoltat două caracteristici incompatibile: bipedalismul, capacitatea de a alerga pe două picioare, care necesită şolduri înguste, cu consecinţa subţiririi pelvisului şi a canalului de naştere al mamei. În acelaşi timp, creierul a devenit mai mare pentru a procesa toate informaţiile necesare pentru comunicare. Această ciocnire a geometriei, de a introduce un cap tot mai mare într-un pasaj tot mai mic, a necesitat o negociere, un compromis între mamă şi copil, care este intermediat în parte de sistemul imunitar.

Consecinţele unei erori în această conciliere delicată sunt grave: un copil prea mic poate să nu se dezvolte; prea mare şi mama moare în timpul travaliului, cu excepţia cazului în care se efectuează o cezariană. Spre deosebire de alte primate, capul şi umerii bebeluşului trebuie să se rotească a parcurge pasajul îngust prin canalul de naştere.[1] Chiar şi

aşa, cu excepţia câtorva mame norocoase, canalul este cu câţiva centimetri prea mic, astfel încât capul bebeluşului se remodelează puţin în timp ce se strecoară prin el. Scafandrii de peşteră au un cuvânt pentru un pasaj dificil: „ *noduros* „, o descriere care ar putea fi aplicată peşterii pe care bebeluşul trebuie să o traverseze înainte de a ieşi la lumină.

Un indiciu că sistemul imunitar este implicat în reglarea dezvoltării fetale provine din studiile efectuate pe mamele care suferă de preeclampsie, o afecţiune frecventă care apare din cauza reducerii aportului de sânge matern la placentă. Mamele care suferă această afecţiune în timpul primei lor sarcini constată că problema se atenuează dacă următorul copil are un alt tată. Deşi aceasta nu este o intervenţie medicală recomandată, seamănă cu specificitatea şi memoria, caracteristici ale imunităţii adaptive. Aceasta sugerează că ceva legat de tată contribuie la succesul, sau nu, al sarcinii; dovezi circumstanţiale ale implicării interacţiunilor dintre sistemele imunitare ale ambilor părinţi.

Cum evită copilul nenăscut atacul imunitar al sistemului imunitar al sale? Nu există un mecanism unic, dar, în mod surprinzător, principalele molecule MHC care ar declanşa în mod normal răspunsurile celulelor T într-un transplant lipsesc din partea placentei care este în contact intim cu uterul mamei. De fapt, copilul în creştere şi principalul său sistem de susţinere, placenta, sunt protejate imunologic. Totuşi, în mod curios, unele molecule MHC atipice sunt exprimate la un nivel scăzut, inclusiv una numită HLA-C. Timp de mulţi ani, s-a crezut că acest lucru are puţine consecinţe, dar acum pare să fie esenţial. O interacţiune între receptorii celulelor ucigaşe naturale din mucoasa uterină a mamei, numită decidua, şi moleculele HLA-C din copilul în curs de dezvoltare, contribuie reglarea resurselor furnizate embrionului în creştere.[1]

decidua, celulele ucigaşe naturale au un rol de reglementare şi nu ucid celulele ţintă, spre deosebire de cele aflate în circulaţie în sânge. Unii medici nu reuşesc să înţeleagă această distincţie şi comercializează tratamente pentru distrugerea celulelor ucigaşe naturale la femeile care au avut mai multe avorturi spontane. Aceştia înţeleg în mod fundamental greşit ştiinţa, dar acest lucru nu împiedică clinicile să factureze proceduri dubioase bazate pe ideea că tot ceea ce are „kill” în denumire trebuie să fie un lucru rău.

O complicaţie curioasă este că atât HLA-C, cât şi receptorii care interacţionează cu acesta sunt foarte variabili la indivizi diferiţi, astfel încât modul în care interacţionează trebuie să fi evoluat pentru a se adapta la o anumită imprevizibilitate. Problema este agravată de faptul că HLA-C şi receptorii săi au şi alte funcţii, nu în ultimul rând rezistenţa la o serie de infecţii. Evoluţia a dat acestor gene imunitare un caracter Jekyll şi Hyde; ele sunt presate să ofere rezistenţă la boli, dar, în acelaşi timp, sunt constrânse de reglementarea dimensiunii copilului în uter. Ingeniozitatea miraculoasă a naturii face ca, de obicei, copilul nenăscut, ca o grefă străină, să crească paşnic în uter, fără nici cel mai mic indiciu de intoleranţă [23].

* AA, OA; BB, OB; AB şi OO reflectă moleculele exprimate de cei doi cromozomi şi, pentru simplificare, acestea sunt denumite de obicei A, B, AB sau O.

* Un panou florentin din 1370 atribuit lui Matteo di Pacino se află Muzeul de Artă din Carolina de Nord, Raleigh, SUA. Am o copie a uneia dintre cele ~1.500 de picturi ale evenimentului.

* Prionii sunt particule infecţioase care nu conţin acid nucleic, ci doar proteine. Ele acţionează prin stimularea unei cascade de erori de pliere a proteinelor în recipient, ca un rând de domino care cade.

* Deoarece *Homo sapiens* a venit iniţial din Africa, oamenii de pe continent au o istorie evolutivă şi o dimensiune iniţială a populaţiei mai lungi. De fapt, există diferenţe genetice mai mari între africani decât între africani şi eurasieni.

* Pe lângă capul nostru mare, se propune ca noi să ne deosebim de alte primate prin faptul că avem alte trăsături de copil, cum ar fi faţa plată şi braţele scurte.[21],[22] Cuvântul ştiinţific pentru aceasta este „neotenie” sau, mai descriptiv, juvenilizare, păstrarea trăsăturilor copilăriei pentru mai mult timp. Unele dintre avantajele noastre specie ar putea fi faptul că suntem maimuţe retardate, rămânând adolescenţi cât mai mult timp posibil, ceea ce ne permite ne dezvoltăm emoţional în timp ce ne jucăm. asta părinţilor şi profesorilor care susţin că tinerii lor refuză să se „maturizeze”.

14

1

Spre deosebire de receptorii celulelor T, cei de pe celulele ucigaşe naturale reacţionează în cazul în care moleculele MHC lipsesc, ceea ce se întâmplă adesea în cazul tumorilor, deoarece acestea scapă recunoaşterii de către celulele T. Această idee radicală fost denumită ipoteza „sinelui lipsă” de către iniţiatorul său suedez, un doctorand pe nume Klavs Karre. Când lucrarea a fost publicată, Karre a fost surprins să primească numeroase cereri de copii din partea psihiatrilor interesaţi să urmărească „pierderea sinelui”.

Întărit în luptă

Memoria imună şi vaccinarea

Vaccinarea a salvat mai multe vieţi decât orice altă intervenţie medicală. Aceasta invocă stimularea inofensivă a sistemului imunitar pentru a intensifica şi accelera răspunsul la o infecţie ulterioară. În timpul necesar pentru a citi acest capitol, aproximativ cinci sute de decese vor fi evitate datorită imunizării, inclusiv mulţi copii care ar fi murit de rujeolă. În acelaşi timp, mai mult de o mie de sugari sub cinci ani vor muri pentru că nu au primit vaccinurile salvatoare.*

Un remediu recomandat pentru mahmureală, *„părul câinelui „*, constă în a bea încă o băutură alcoolică în dimineaţa următoare. Acest folclor derivă din zicala „părul câinelui care te-a muşcat” – exprimând o credinţă veche conform căreia cineva muşcat de un câine turbat ar putea fi vindecat de turbare prin plasarea unui păr de la câine în rană. Cine ar fi crezut că, într- un fel, unele dintre cele mai grave flageluri ale lumii vor fi cucerite prin aplicarea unui principiu la fel de improbabil, şi anume vaccinarea – adică expunerea deliberată, în acest caz în prealabil, la o versiune slăbită a organismului cauzal.

Marea ciumă din Atena din 430 î.Hr. a ucis până la 100 000 de oameni. Efectele sale asupra societăţii nu au fost doar asupra sănătăţii, deoarece legile au devenit mai stricte şi democraţia însăşi a fost ameninţată. Istoricul grec Tucidide a consemnat că „catastrofa a fost atât de copleşitoare încât oamenii, neştiind ce se va întâmpla cu ei în continuare, au devenit indiferenţi faţă de orice regulă religioasă sau legală”. Cu toate acestea, este esenţial faptul că a observat că supravieţuitorii ciumei au fost cruţaţi atunci când

aceasta a revenit în anii următori, demonstrând astfel că, chiar şi în Antichitate, se cunoştea un pic de memorie imunologică.

Rino Rappuoli, un renumit vaccinolog italian, a fost inspirat de o altă epidemie devastatoare în Toscana, unde a .1 Siena, unul dintre cele mai prospere oraşe medievale, avea ambiţii mari de a construi cea mai mare catedrală din lume. Constructorii ridicaseră un zid uriaş, care încă se mai află în picioare, dar când Moartea Neagră a lovit oraşul în 1348, în trei luni populaţia uneia dintre cele mai puternice economii ale vremii a fost redusă de la 100 000 la 30 000, ucigând în urma ei bogaţi şi săraci. O lespede masivă a rămas ca cel mai mare monument dedicat vreodată unei boli infecţioase, o reimaginare microbiană a versului lui Shelley „lucrările mele, voi cei puternici, şi disperaţi!” * Astăzi, după cum vom vedea, până când nu va fi disponibil un vaccin, instrumentele pentru a face faţă unei epidemii sunt puţin diferite de atunci, şi anume distanţarea socială şi igiena.

Supravieţuitorii sunt protejaţi

Chiar şi cele mai catastrofale epidemii şi pandemii ucid doar o parte din populaţie. Unii suferă de boli grave, iar alţii sunt infectaţi, dar nu dezvoltă niciun simptom. Acest lucru se datorează în parte variaţiei umane, selecţiei naturale în acţiune, care îi favorizează pe cei care au seturi de gene care codifică factori imunitari avantajoşi pentru combaterea microbului invadator[2]. Dar un factor-cheie este legat de protecţia oferită de expunerea anterioară la virus sau bacterie sau la rudele lor apropiate.

Atunci când un copil suferă de o boală infecţioasă, majoritatea părinţilor care au trecut anterior prin aceasta sunt capabili să aibă grijă de el, deoarece sunt protejaţi împotriva unui al doilea episod. La baza acestei protecţii stă răspunsul sporit atribuit memoriei imune a infecţiilor

anterioare. Peter Panum, fiul unui chirurg militar danez, şi-a dat seama de acest lucru când, în 1846, după terminarea studiilor de medicină, a fost trimis în Feroe, în Atlanticul de Nord, între Islanda şi Scoţia, pentru a investiga o epidemie violentă de rujeolă.3 În 1781, virusul extrem de infecţios şi periculos pentru viaţă afectase întreaga populaţie şi, într-adevăr, în 1846 toţi cei 5 000 de locuitori s-au îmbolnăvit. Dar, spre uimirea sa, Panum a observat că toţi cei nouăzeci şi opt de supravieţuitori ai epidemiei anterioare erau rezistenţi. Chiar şi şaizeci şi cinci de ani mai târziu, aceştia aveau o memorie imunitară suficientă pentru a respinge o a doua expunere, astfel încât supravieţuirea infecţiei a condus la o imunitate pe viaţă.

Cum funcţionează memoria imună? În cazul unei infecţii iniţiale, dacă
agentul patogen depăşeşte barierele sistemului imunitar înnăscut, se declanşează răspunsul imunitar adaptiv. Clonele de celule T şi B specifice agentului patogen cresc în număr pentru a produce celule care lucrează împreună pentru a elimina infecţia. Odată ce acest lucru este realizat, o a doua infecţie ulterioară cu acelaşi agent patogen este mai rapid limitată. Până de curând, mecanismul prin care se instalează această memorie a primei infecţii a fost neclar. Depinde de antigen, de anticorpi sau de celule care persistă în organism şi, dacă da, unde? Persistenţa anticorpilor părea puţin probabilă, deoarece aceştia sunt proteine care supravieţuiesc doar o perioadă de câteva luni, cel puţin în sânge. Persistenţa antigenului pare şi ea puţin probabilă acum, deşi este greu de . Se poate concepe că organismul stochează undeva câte un din fiecare proteină cu care am fost infectaţi, dar căutările pentru această stocare biologică a antigenului s-au dovedit a fi zadarnice. Dovezile experimentale sunt mult mai favorabile menţinerii memoriei de către o armată de rezervă de limfocite cu durată lungă de viaţă care persistă în măduva osoasă. De fiecare dată când avem o infecţie sau suntem imunizaţi împotriva unei boli, o mică rezervă de celule T şi B de memorie este pusă deoparte, în unele cazuri pentru toată viaţa. La o a doua expunere, aceste celule de memorie sunt curăţate de praf şi sunt stimulate să răspundă rapid, în loc să fie nevoie să pornească din nou răspunsul de la celulele

T şi B naive. Aceste celule de memorie specifice agenţilor patogeni sunt mai numeroase decât cele naive cu peste 100 la 1 şi răspund în aproximativ patru zile, comparativ cu opt zile pentru un răspuns primar. Ele sunt activate mai uşor şi au trecut deja prin procesul de rafinare a anticorpilor menţionat în capitolul 6, astfel încât sunt pregătite şi gata de acţiune.

Vaccinarea, prin oferirea experienţei imunologice a infecţiei fără boală, exploatează memoria imunitară a expunerii anterioare pentru a oferi un răspuns rapid, îmbunătăţit pentru a elimina infecţia înainte ca aceasta să se instaleze. Acest miracol este realizat prin imunizarea persoanelor cu o imitaţie inofensivă, de obicei neinfecţioasă, a agentului patogen letal. Prima doză stimulează un răspuns primar, iar o a doua doză, de stimulare, are rolul de a amplifica acest răspuns, creând celule de memorie pentru un răspuns rapid la orice infecţie viitoare.

Spre deosebire de celulele B şi T, celulele ucigaşe naturale nu au receptori rearanjabili. În schimb, fiecare celulă natural-killer exprimă câţiva receptori fixi dintr-un panou disponibil. Lucrări recente arată că celulele ucigaşe naturale cu un set de receptori fixi relevanţi pentru un anumit virus se pot extinde şi după infecţie şi pot rămâne în număr crescut ca o nouă formă de memorie imunologică[4].

Recenta pandemie Covid-19 ne reaminteşte că nu ar trebui să fie nevoie să exagerăm valoarea vaccinurilor. Acestea au dus la controlul sau multor boli infecţioase care pun viaţa în pericol şi au salvat mai multe vieţi decât orice altă procedură medicală. La urma urmei, prevenirea prin vaccinare este mai bună decât tratarea bolii, chiar şi în cazurile în care este disponibil un tratament. Se preconizează că vaccinurile vor evita 69 de milioane de decese între 2000[5] şi 2030[5] în ţările cu venituri[5] mici şi medii[5].

Vaccinarea antivariolică

Cel mai mare triumf al vaccinării este eradicarea variolei, atribuită în general medicului englez din secolul al XVIII-lea Edward Jenner. Dar o formă tratament cunoscută sub numele de inoculare sau variolare a fost practicată cu multe secole mai devreme şi, deşi originile sale nu au fost stabilite, fost comună în Turcia timp de secole[6].

Ideea inocularii a fost introdusă în Boston, Massachusetts, la începutul secolului al XVIII-lea de către Cotton Mather, un preot local, într-o perioadă în care variola reprezenta 10% din totalul deceselor. Într-un act de apreciere creştină, enoriaşii lui Mather i-au făcut „cadou” un sclav african pe nume Onesimus. Ei nu ştiau că Onesimus aducea daruri şi mai mari. Când Mather l-a întrebat pe Onesimus dacă a avut vreodată variolă, acesta a răspuns: *da şi nu,* şi a continuat să explice că o cantitate mică de material de pe o crustă de variolă, atunci când este zgâriată pe piele, protejează împotriva bolii ulterioare. Atunci când HMS *Seahorse* a sosit la Boston transportând numeroase cazuri de variolă, amploarea contagiunii în oraş era atât de mare încât a trebuit să se raţionalizeze timpul în care clopotele funerare sunau pentru fiecare deces. Mather a convins un medic, doctorul Zabdiel Boylston, să încerce inocularea, ceea ce a şi făcut, protejând 287 de persoane. Cu toate acestea, şase au murit în urma procedurii, iar marii medici locali s-au opus acesteia. O grenadă a fost aruncată în casa lui Mather, într-un prim exemplu de protest împotriva inocularii. Unul dintre opozanţi, reverendul John Williams, l-a citat pe Iisus, care a spus: „Nu cei sănătoşi au nevoie de doctor, ci cei bolnavi” (Matei 9:12), o afirmaţie reluată astăzi de unii anti-vaxxeri.

Variolaţia a fost adusă în Europa de strălucitoarea Lady Mary Wortley Montagu.7 Născută în aristocraţia engleză, Lady Mary a devenit o călătoare boemă împreună cu soţul ei politician, care era ambasador britanic la Constantinopol. Scriitoare prolifică, în 1717, aceasta şi-a expus într-o scrisoare observaţiile cu privire la petrecerile turceşti de

inoculare, în cadrul cărora o femeie înţeleaptă soseşte cu un ac şi o coajă de nucă „plină cu materia celei mai bune varietăţi de variolă”. Calea de infecţie, zgârierea deliberată a pielii pentru a introduce virusul viu al variolei, în comparaţie cu inhalarea şi infecţia respiratorie, ar fi putut explica succesul a ceea ce era cunoscut sub numele de „variolare”. Fiul ei, în vârstă de trei ani, a fost primul englez care a fost vaccinat şi nu a contractat niciodată boala.

În Anglia, entuziasmul lui Lady Mary pentru tehnica variolării a fost întâmpinat cu batjocură, la fel ca în Boston. La urma urmei, ce îi putea învăţa o femeie pe distinşii medici bărbaţi despre o practică musulmană grosolană? Totuşi, aceştia au început să ia aminte, după ce cel de-al doilea copil al ei a fost inoculat în prezenţa medicului regelui. La îndemnul lui George I, au fost organizate teste înainte ca acesta să le permită moştenitorilor regali să fie vaccinaţi. Mai întâi şase prizonieri, apoi unsprezece orfani au fost trataţi în ceea ce trebuie să fie unul dintre primele teste clinice din lume şi care, cu siguranţă, nu ar îndeplini cerinţele de aprobare etică din zilele noastre. S-a dovedit a fi un succes atât de mare încât, după ce au fost tratate cele două nepoate ale regelui (moştenitorii săi de sex masculin erau consideraţi prea preţioşi), practica a devenit mai răspândită, deschizând uşa pentru utilizarea de către Jenner a virusului cowpox, mai benign, pentru vaccinare.

Povestea cunoscută este cea a tânărului Edward Jenner, ucenic al unui chirurg de la ţară, care a auzit o lăptăreasă lăudându-se că tenul său deschis, cauzat de imunitatea sa la variolă, se datorează faptului că a avut o criză de variolă bovină. Ani mai târziu, în calitate de medic în Berkeley, Gloucestershire, Jenner a vaccinat un copil pe nume James Phipps cu puroi de la o pustule de variolă pentru a testa teoria lăptăresei. Phipps şi alţi câţiva copii, inclusiv lui Jenner, care au fost vaccinaţi, au supravieţuit variolei.

Veridicitatea poveştii lui Jenner a fost pusă la îndoială de Dr. Arthur Boylston, de la Universitatea Leeds, într-un articol intitulat „Mitul lăptăresei”.8 Versiunea sa este mai puţin romantică, dar are un iz de plauzibilitate. Boylston a studiat relatări, scrisori şi note medicale de dinainte de anunţul lui Jenner din 1796. La acea vreme, mamele îşi inoculau copiii prin scărpinarea unui pic de puroi din rănile de variolă ale persoanelor bolnave pe copiii lor, procesul de variolare *ă la* Mary Montague. Majoritatea copiilor, dar nu toţi, supravieţuiau după un caz uşor de şi erau imuni pentru tot restul vieţii lor. Mulţi erau dispuşi să rişte şansa de 1 la 50 de a contracta boala completă în schimbul unei protecţii pe viaţă, deoarece boala în sine ucide 1 din 4 dintre cei infectaţi.

După cum a povestit Boylston, un medic de ţară pe nume John Fewster obişnuia să se ofere să găzduiască oamenii în casa sa mare în timp ce aceştia se recuperau după variolaţie şi după un caz de variolă, sperăm, uşor. Fewster a observat că supravieţuitorii variolei reacţionau cu greu la variolaţie, în timp ce persoanele neexpuse anterior se alegeau cu o rană mare pe braţ. Unii dintre fermierii trataţi de Fewster au jurat că nu au avut niciodată variolă, iar unul dintre ei i-a spus: „Am avut în ultima vreme variolă într-o măsură violentă, dacă asta contează”. După mai multe anchete în rândul comunităţilor de fermieri, Fewster şi-a dat seama că expunerea la variola bovină oferă într-adevăr protecţie împotriva variolei, mai mortală. Comunicarea acestei intuiţii poate fi atribuită unei tradiţii britanice care a supravieţuit până în zilele noastre, şi anume întâlnirea la o bere în pub. O societate medicală informală de la Ship Inn era frecventată de doi fraţi, Ludlows. La una dintre aceste întâlniri, Fewster a transmis ideea că, după expunerea la variola bovină, fermierii nu mai aveau niciodată variolă. Era anul 1768 când, în calitate de tânăr ucenic al fraţilor Ludlow, Jenner trebuie să fi luat cunoştinţă de bârfă. Potrivit lui Boylston, când Jenner a crescut, a devenit

cunoscut ca fiind un pic plictisitor din cauza obsesiei sale pentru intuiţia lui Fewster, cu mult înainte de anunţul său oficial, zeci de ani mai târziu.

Vaccinarea provine din cuvântul latin pentru vacă, *vaccus.* Va mai trece un secol până când virusul variola va fi identificat, iar Jenner putea doar să-şi imagineze cum ar putea funcţiona vaccinarea. Acum ştim că virusul variola provoacă o boală uşoară, iar imunitatea pe care o invocă protejează atât împotriva variolei, cât şi împotriva variola, deoarece cei doi viruşi au antigene similare. „În ştiinţă, meritul îi revine celui care convinge lumea, nu celui căruia i-a prima idee”. Aşa spunea geneticianul Francis Galton, care în acest caz, ca şi în altele, ar fi trebuit să menţioneze femeia, Lady Mary Wortley Montagu, sau poate chiar mai adecvat, femeile înţelepte din Constantinopol.

La 8 mai 1980, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a anunţat că planeta a scăpat de flagelul variolei, semnalând că nu mai este necesară vaccinarea copiilor împotriva acestei boli. Vaccinarea a fost 1, variola 0. Acest succes extraordinar cu variola se datorează în parte secvenţei genetice a virusului care este relativ stabilă, ceea ce nu este întotdeauna cazul altor virusuri, cum ar fi HIV, care suferă mutaţii rapide. O altă caracteristică fortuită a variolei este că nu are rezervor animal şi infectează numai oamenii, astfel încât, odată eradicată, nu are unde să se ascundă. Din fericire, variolei pe întreg globul nu a necesitat acoperirea completă a populaţiei prin vaccinare în masă. Strategia adoptată,

vaccinarea inelară, poate fi comparată cu oprirea răspândirii unui incendiu de pădure prin arderea unei zone tampon, deoarece un incendiu nu poate supravieţui fără combustibili Prin crearea unui inel de imunitate al persoanelor vaccinate în jurul fiecărui focar de variolă, virusul rămâne gazde. Pentru aceasta, a fost necesar să se depisteze toate cazurile rămase în satele izolate din Africa

şi India şi se vaccineze toate persoanele care au intrat în contact cu aceste persoane.

Persoanele născute după anii 1970 nu mai sunt vaccinate împotriva variolei. Acest lucru înseamnă că ei nu sunt protejaţi împotriva unui nou virus al variolei umane, în cazul în care ar apărea vreodată unul. De asemenea, cu toţii suntem încă susceptibili la variola de vacă, care este extrem de rară acum că puţine vaci mai sunt mulse manual, dar mai apare câte un caz ocazional. De exemplu, în 2018, un adolescent din Ţara Galilor a contractat cowpox, deşi boala nu mai fusese întâlnită anterior de

zece până la cincisprezece ani.10

Un nou focar de variolă ar fi devastator. Stocurile de virus rămase în laboratoare reprezintă un potenţial motiv de îngrijorare în cazul în care acestea ar „scăpa” vreodată în comunitate. Oficial, au mai rămas doar două stocuri: unul la Centrul pentru controlul bolilor din Atlanta, SUA, şi celălalt la Novosibirsk, Rusia. Foarte rar, eşantioane demult uitate de variola, virusul variolei, sunt descoperite spatele unui congelator dintr-un laborator şi sunt transportate cu grijă la o instalaţie securizată pentru a fi distruse[11].

Ultima victimă cunoscută a variolei, Janet Parker, a fost un fotograf medical care, în 1978, a contractat virusul dintr-un laborator de virologie din aripa de est a Facultăţii de Medicină din Birmingham, Marea Britanie. Modul în care a intrat în contact cu virusul rămâne neclar[12]. De fapt, au două victime ale tragediei: Janet Parker însăşi şi profesorul Henry Bedson, şeful laboratorului de variolă, care a fost atât de tulburat încât şi-a luat viaţa. În biletul său de adio scria: „Îmi pare rău că am pierdut încrederea pe care atât de mulţi dintre prietenii şi colegii mei au avut-o în mine şi în munca mea”. Întâmplător, am lucrat în departamentul de bacteriologie din aceeaşi aripă în timpul primei mele facultăţi în 1967. Henry Bedson ne-a imunizat pe toţi cei

zece studenţi cu vaccinia, un virus derivat folosit pentru vaccinul de succes împotriva variolei, înainte să se permită să efectuăm lucrări practice. Din păcate, se pare că – în calitate de lucrător auxiliar – Janet Parker nu a fost inclusă.

Vaccinuri antipolio

După ce flagelul variolei a fost eradicat, se încearcă să se facă acelaşi lucru şi cu poliomielita. Cea mai gravă epidemie înregistrată a avut loc în 1952 în SUA, când aproximativ 1% dintre copiii infectaţi au dezvoltat paralizii, care au moartea unora dintre victime şi cicatrici psihice şi fizice altora. Spre deosebire de variolă, care trebuie transmisă de la o persoană la alta, virusul poliomielitei este contractat mai uşor, chiar şi prin înot într-o piscină contaminată de o persoană infectată. În SUA, în anii 1950, exista o mare îngrijorare cu privire la copiii paralizaţi de această boală, care făcea ravagii în fiecare vară. Primul vaccin, produs de Jonas Salk în 1955, a fost realizat dintr-un virus mort injectat în piele. Cu toate acestea, virusul infectează mai întâi suprafeţele mucoase ale nasului, gâtului şi intestinului, astfel încât s-a considerat preferabil un vaccin oral compus din virus viu, cu condiţia ca acesta să nu fie degradat prin ingerare.

Vaccinul dezvoltat de Albert Sabin îndeplinea aceste criterii şi avea avantajul că putea fi administrat prin simpla ingerare a unui cub de zahăr dozat cu virus viu, atenuat, cu alte cuvinte invalidat. În 1988, poliomielita era endemică în 125 de ţări şi, în ciuda eforturilor considerabile, este încă prezentă în Pakistan, Afganistan şi Nigeria. Problema nu este doar tehnică – încrederea publică şi politica joacă un rol important. În Nigeria, vaccinarea împotriva poliomielitei s-a blocat atunci când liderii religioşi au răspândit zvonuri conform cărora vaccinurile erau contaminate cu agenţi anti-fertilitate şi cu virusul SIDA13 . Situaţia s-a înrăutăţit atunci când unii copii

au rămas paralizaţi ca urmare a unei tulpini de vaccin prost formulate, ceea ce a favorizat neîncrederea şi uciderea persoanelor care administrau vaccinul de către extremiştii politici[14]. În 2020, poliomielita sălbatică a fost declarată oficial eradicată în Africa, unde provocase paralizia a 75 000 de copii în fiecare an. Aproximativ 1,8 milioane de cazuri de paralizie cauzată de poliomielită au fost prevenite în ultimii douăzeci şi patru de ani prin vaccinare, dar există încă cazuri rare care rezultă din mutaţii ale tulpinii de virus din vaccin. Doar şase cazuri de poliomielită au fost raportate în 2021 de către OMS. O descoperire recentă a virusului poliomielitei în apele reziduale de la staţia de epurare Beckton din Londra, în Regatul Unit, se crede că provine de la o persoană care a călătorit dintr-o ţară în care încă se utilizează un virus viu pentru vaccinare, deoarece, din 2004, în Regatul Unit se utilizează doar un virus inactivat[15]. Acesta este un memento pentru a rămâne vigilenţi şi pentru a menţine ratele de vaccinare a copiilor mici, care au scăzut.

Odată cu descoperirea modalităţilor de inactivare a microorganismelor, au urmat şi alte vaccinuri. Impactul acestora asupra sănătăţii a fost atât de profund încât tindem să le luăm de bune. Înainte de introducerea unui vaccin împotriva difteriei în 1921, în SUA existau aproximativ 200 000 de cazuri de această boală anual. În mod similar, înainte de introducerea vaccinurilor împotriva poliomielitei în 1955, existau până la 60 000 de cazuri anual, iar înainte de introducerea vaccinurilor împotriva rujeolei în 1963, existau 800 000 de cazuri. La nivel mondial, în 2017, rujeola a ucis încă peste 100 000 de persoane, în scădere de la peste 2 milioane în anul anterior introducerii vaccinului.

La mijlocul secolului al XX-lea, capacitatea de a proteja împotriva infecţiilor printr-o simplă injecţie, împreună cu descoperirea antibioticelor, a alimentat optimismul că bolile infecţioase au fost cucerite. Difteria, tetanosul, tusea

convulsivă (pertussis), febra galbenă, poliomielita, rujeola, oreionul şi rubeola au fost controlate prin vaccinare – o realizare cu adevărat spectaculoasă pentru ştiinţa medicală. Dar alte infecţii, inclusiv SIDA şi gripa, rămân încăpăţânate şi refractare. De asemenea, agenţii patogeni care au evoluat odată cu noi, oamenii, cum ar fi cei care cauzează tuberculoza şi malaria, sau viruşi precum citomegalovirusurile, par să fi dezvoltat în timp o *înţelegere cordială* cu sistemul nostru imunitar, ceea ce îi face să fie extrem de rezistenţi la vaccinare16.

Gripa

Mulţi dintre noi îşi iau o zi sau două libere de la serviciu din cauza unei
„doze de gripă”. Există cazuri uşoare de gripă, desigur, dar adesea confundăm simptomele cu cele ale unei răceli, care este cauzată de viruşi total diferiţi. Spre deosebire de o răceală, care poate fi un inconvenient supărător, gripa poate fi un ucigaş serios. Îmi amintesc foarte bine că, atunci când am fost infectat cu tulpina de gripă care circula în 1968, abia m-am putut târî din pat timp de o săptămână.

Două proteine ies din membrana virusului gripal: hemaglutinina (H) şi neuraminidaza (N). Ambele sunt ţinte potenţiale pentru anticorpii neutralizanţi. Problema este că există multe variante ale proteinelor H şi N. În prezent, există cel puţin şaptesprezece tipuri H şi nouă tipuri N. Aceste variante H şi N se combină în diverse moduri în diferite tulpini de gripă, care sunt denumite în consecinţă: H1N1 dacă virusul are H1 şi N1, şi aşa mai departe. Toate subtipurile H au fost găsite la păsări, care sunt principalele rezervoare naturale ale majorităţii virusurilor gripale. Virusul poate provoca infecţii repetate, chiar dacă cineva a fost expus anterior şi a produs anticorpi, în principal pentru că, întrucât suferă variaţii prin amestecarea tipurilor H şi N, scapă recunoaşterii.

Ocazional, o tulpină de virus gripal dintr-un rezervor animal, cum ar fi păsările sau porcii, ajunge la om, aşa cum s-a întâmplat cu gripa aviară H5N1 şi gripa porcină H1N1. Proteina H este esenţială pentru ca virusul să se lege de celule, un proces care poate fi blocat de anticorpi, astfel încât variantele noi pe care anticorpii nu le recunosc au un avantaj. Atunci când o celulă este infectată cu două tulpini ale virusului, de exemplu una umană şi una aviară, are loc o nouă combinaţie a tipurilor H şi N, deoarece secvenţele acestor antigene sunt amestecate prin „pick-and-mix”, creând o tulpină radical nouă. Acest lucru poate fi deosebit de periculos dacă o tulpină umană dobândeşte un tip H aviar împotriva căruia nimeni nu a dezvoltat anticorpi. În acest caz, virusul s-ar putea răspândi necontrolat, putând deveni pandemic.

Cea mai devastatoare pandemie de gripă a fost în 1918-19, când 40-50 de milioane de oameni au murit din cauza tulpinii H1N1, cu o rată de mortalitate de 1 la 40 de cazuri. În anul 1957 a apărut tulpina H2N2, iar în 1968 H3N2. O tulpină H1N1 a reapărut în 1977, dar, din fericire, unele persoane aveau anticorpi utili de la tulpina care circula în anii 1930. În 2009, a apărut o nouă tulpină H1N1, provenită de la porcii din Mexic. Aceasta s-a răspândit la nivel mondial, dar, din fericire, a avut o rată de mortalitate mai mică de 1 la 5 000 de cazuri. În ultimii câţiva ani, o tulpină H5N1 foarte virulentă a provocat epidemii grave de gripă aviară la păsările de curte. Această tulpină s-a răspândit la multe alte specii, inclusiv la oameni. Are o rată de mortalitate extrem de ridicată, mai mare de 1 la 2, şi câteva sute de oameni au murit din cauza acestui virus. Din fericire, transmiterea de la om la om a fost rară până în prezent, dar dacă dobândeşte această capacitate, virusul ar putea fi extrem de periculos.

Vaccinul standard, elementul principal al campaniilor anuale din Regatul Unit de mulţi ani, cuprinde două varietăţi de gripă „A”, cele mai comune tulpini. Una se

bazează pe cea mai recentă versiune a liniei H1N1, care circulă de la pandemia din 2009, iar cealaltă pe H3N2, care există de mult mai mult timp. Soiurile reale alese pentru vaccin în fiecare an se bazează pe supravegherea globală pentru a determina care sunt susceptibile de a fi cele mai răspândite în timpul sezonului gripal, deoarece virusurile se îndepărtează în mod constant de cele originale. Deciziile trebuie luate în avans, pentru a ţine seama de decalajul în producţia de vaccinuri, astfel încât eşecul de a prezice cu exactitate tulpina care va circula cu şase luni înainte poate avea ca rezultat un stoc de zeci de milioane de doze cu utilizare limitată; este ca şi cum ai încerca să prezici vremea cu săptămâni în avans. O a treia componentă a vaccinului se bazează pe cea mai răspândită tulpină de gripă B care circulă în prezent, aşa-numita tulpină B – foarte diferită din punct de vedere antigenic de tulpinile A, dar capabilă în continuare să provoace boli foarte grave. De asemenea, compoziţia tulpinilor de gripă B poate devia şi, în ultimii ani, au circulat două linii antigenice diferite de gripă B. Prin urmare, companiile au început să producă vaccinuri quadrivalente care conţin două tulpini B diferite, precum şi tulpini A.

Utilizarea moleculelor de ARN mesager (ARNm) care codifică proteinele virale pentru a produce un vaccin împotriva Covid-19 a reprezentat o schimbare radicală, iar această abordare este acum exploatată pentru gripă. Un vaccin „universal” cu ARNm împotriva a douăzeci de subtipuri cunoscute de gripă A şi B pare să funcţioneze, până în prezent, la şoareci şi dihori experimentali, prin inducerea de anticorpi împotriva antigenelor gripale pentru toate cele douăzeci de tulpini17 .

În cazul unor infecţii precum rujeola, odată ce o persoană a fost expusă la virus şi s-a produs o cantitate sănătoasă de anticorpi, orice infecţii viitoare sunt tratate bazându-se pe celulele memoriei, în loc să se înceapă cu un set complet nou de celule B naive. La fel ca în cazul gripei, celulele

memorie limitează răspunsurile la epitopi comuni tulpinii infectante şi tulpinii originale. Dar, după cum se menţionează în capitolul 10, virusul gripal poate exploata un călcâi al lui Ahile în răspunsul anticorpilor, cunoscut sub numele poetic de *păcatul antigenic original^.* În ansamblu, gripa reprezintă o provocare formidabilă pentru încercările noastre de a îmblânzi virusul, iar o tulpină extrem de letală ar putea fi cataclismică pentru sănătatea şi economia noastră. Noul coronavirus, SARS-CoV-2, ne-a învăţat că banii cheltuiţi pentru pregătirea împotriva unei pandemii sunt mai mult decât profitabili. În mod ironic, se poate spune că, prin concentrarea eforturi asupra gripei, am neglijat să ne concentrăm asupra altor virusuri, cum ar fi SARS. O pandemie globală iminentă provocată de „Boala X” a fost semnalată de OMS în 2018, într-un raport publicat cu doar câteva luni înainte ca Covid-19 să lovească. S-a temut că Boala X ar putea fi o tulpină de gripă cu aceleaşi consecinţe devastatoare ca gripa de acum un secol. Un raport CNN a propus că: „Cea mare se apropie şi va fi o pandemie de gripă”.19 Foarte prevăzător, aţi putea spune, numai că nu a fost vorba de gripă, ci de Covid-19.

Alte forme de vaccinare

Majoritatea vaccinurilor au fost făcute în ignoranţă şi dezvoltate prin încercări şi erori, iar acum suntem poziţie mai bună pentru a dezvolta noi. Jenner şi contemporanii săi habar nu aveau cum miracolul raclei din leziunile de variolă – la vremea respectivă un pic de magie – a protejat împotriva flagelului mortal al variolei. Şi până acum un deceniu, metodele noastre de vaccinare au rămas în principiu puţin diferite de cele ale lui Jenner. Acum ştim în detaliu cum injectarea unei picături minuscule de lichid limpede stârneşte chemarea la arme a legiunilor frenetice de celule sânge şi limfă, dintre care câteva rămân , antrenate pentru o invazie mai periculoasă în viitor. Chiar dacă suntem mai înţelepţi decât Jenner, vaccinurile reuşite

au fost făcute doar pentru o serie de organisme infecţioase[20], iar altele rămân o provocare.

Vaccinurile vii sunt compuse din tulpini mutante sau slăbite ale organismului normal. Un avantaj al vaccinurilor virale vii este că sunt necesare doar doze mici, deoarece virusurile se replică odată ce pătrund în ţesut. Un al doilea tip principal de vaccin include proteine care au fost inactivate, împreună cu un adjuvant. Mai frecvent, fragmente ale virusului, obţinute prin inginerie genetică, sunt utilizate pentru a induce un răspuns, dar nu se pot asambla într-o structură de replicare. Vaccinurile împotriva virusului hepatitei B (HBV) sau a virusului papiloma (HPV) sunt fabricate în acest mod. Acestea ar trebui să fie sigure, deoarece nu sunt infecţioase, dar dezavantajul este că sunt în general mai puţin eficiente şi pot necesita injectarea de mai multe ori, împreună cu un adjuvant puternic, pentru a induce o imunitate durabilă.

Vaccinurile cu ARN mesager, care şi-au dovedit utilitatea în timpul pandemiei Covid-19, reprezintă o abordare complet nouă a vaccinării. Aceste vaccinuri conţin particule formate din lipide care încorporează molecule de ARNm care codifică un antigen proteic din virus. La injectare,

aceste particule pătrund în celule, unde dirijează producerea antigenului, împotriva căruia sistemul imunitar declanşează un răspuns. Un truc inteligent al vaccinurilor cu ARNm constă în includerea în ARNm a unei secvenţe care permite replicarea acestuia de către o enzimă din celulă pentru a produce mai multe copii.21 În plus, pe măsură ce apar variante ale virusului, acestea pot fi secvenţiate rapid, iar noile antigene pot fi încorporate în vaccinuri. Este remarcabil faptul că primele vaccinuri Covid- 19 au fost dezvoltate, testate şi aprobate în mai puţin de un an, în loc de cei zece până la treizeci de ani necesari în mod tradiţional pentru producerea unui nou vaccin. Acest lucru s-a întâmplat în pofida cerinţei stricte de

efectuare a unor teste de siguranţă amănunţite înainte de introducerea în rândul populaţiei generale.

Multe vaccinuri necesită două doze, o doză primară urmată de o doză de rapel cu acelaşi antigen, pentru a stimula un răspuns de memorie eficient şi, pe măsură ce imunitatea scade, pot fi necesare doze de rapel suplimentare. Unii dintre noi au repulsie faţă de ace şi există o alternativă sub forma aşa- numitului pistol de gene, care livrează ADN sau proteine acoperite cu particule de metal greu prin piele, un proces cunoscut sub denumirea de *biolistică.* Într-o altă variantă, plasturele cutanate cu microaeruri încorporează vaccinuri acoperite cu vârfuri minuscule fabricate din zaharuri care pot pătrunde şi se pot descompune în piele.

De ce unele vaccinuri, cum ar vaccinul împotriva rujeolei, protejează toată viaţa, iar altele, inclusiv cele împotriva gripei şi SARS-CoV-2, doar câteva luni? Răspunsul scurt este că nu ştim. După cum s-a menţionat deja, unii viruşi gripa sau HIV suferă mutaţii rapide, astfel încât scapă recunoaşterii, dar şi protecţia datorată vaccinurilor împotriva unor agenţi patogeni mai stabili scade în mod misterios în timp.

Controverse privind vaccinurile

Deşi vaccinarea este de departe cea mai eficientă intervenţie medicală concepută vreodată, există în continuare un curent de îngrijorare publică exprimată de unii, dintre care cei mai vocali sunt cei denumiţi în mod obişnuit anti-vaxxişti[22] Unele temeri sunt perfect legitime. La urma urmei, spre deosebire de multe medicamente, vaccinurile sunt administrate unor persoane altfel sănătoase, adesea copii şi, spre deosebire de medicamente, nu există niciun beneficiu imediat. În cazul tuturor intervenţiilor, inclusiv al tuturor vaccinurilor moderne, riscul nu este zero, iar atunci când apar potenţiale probleme de siguranţă, acestea trebuie, bineînţeles, să fie

investigate rapid şi în detaliu. Cu toate acestea, standardele stabilite pentru vaccinuri sunt mult mai ridicate decât cele pentru medicamente, iar reacţiile adverse la vaccinurile comune sunt extrem de rare.

Fiecare părinte se confruntă cu aceste considerente, iar majoritatea dintre noi nu suntem buni la evaluarea riscurilor, chiar dacă beneficiile pot depăşi cu mult, cu mult riscurile. Cei mai mulţi acceptă riscul minuscul al unui efect secundar atunci văd şi apreciază devastarea bolii în sine. Cu toate acestea, atunci când boala se diminuează în rândul populaţiei, pe măsură ce tot mai mulţi oameni sunt vaccinaţi, tindem să devenim mulţumiţi. Percepţia publică a riscului este adesea iraţională – tindem să supraestimăm şansa de a suferi un eveniment rar, cum ar fi muşcătura de şarpe, şi să subestimăm alte evenimente adverse care sunt mult mai probabile, cum ar fi un accident rutier sau o înţepătură de albină. De fapt, în Marea Britanie, înţepăturile de albine ucid mai mulţi oameni decât teroriştii şi, în SUA,
cauzează de zece ori mai multe decese decât muşcăturile de şarpe, însă înţepăturile de albine nu fac prima pagină

a ziarelor.

Este posibil să fii egoist şi să înşeli sistemul. Dacă un număr suficient de persoane au fost vaccinate, odată ce imunitatea de grup este atinsă, aţi putea renunţa la vaccinare, bucurându-vă în acelaşi timp de beneficiile spiritului comunitar al celorlalţi – „treeloading” de vaccinare. Pe măsură ce incidenţa unei boli scade ca urmare a vaccinării, scade şi riscul de a o contracta. Riscul potenţial infim al vaccinului pentru persoane rămâne acelaşi, dar importanţa relativă a bolii este redusă în comparaţie cu efectele adverse percepute ale vaccinului. Părinţii ar putea argumenta: de ce să îşi asume riscul de a-şi vaccina copilul, indiferent cât de mic ar fi acest risc, într-o populaţie cu o incidenţă scăzută a bolii? Această strategie se poate

întoarce împotriva sa dacă rata de vaccinare devine prea scăzută, aşa cum se întâmplă uneori în cazul rujeolei.

Un studiu controlat efectuat în SUA a sugerat că sublinierea nevaccinării poate fi contraproductivă. Împărţiţi în grupuri, părinţii au primit informaţii cu privire la bolilor prevenite prin vaccinul combinat ROR împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei şi li s-au arătat imagini ale bolii la copii sau li s-a spus o poveste dramatică despre moartea unui copil de rujeolă. Niciuna dintre aceste intervenţii nu a schimbat foarte mult opiniile. În mod alarmant, opiniile grupului de persoane sceptice cu privire la beneficiile vaccinării au devenit mai polarizate. Unele ţări au optat pentru vaccinarea obligatorie, dar există o linie fină între libertatea individuală şi beneficiul public.

Anti-vaccinatorii înverşunaţi pot reprezenta mai puţin de 2% din cei care refuză vaccinarea. Obiecţiile lor variază. Unii sunt pur şi simplu împotriva oricărei măsuri obligatorii. Un grup mult mai mare, cei care *se feresc de vaccinare,* sunt îngrijoraţi de siguranţă, dar pot fi convinşi dacă medicul le prezintă informaţii clare. O altă minoritate semnificativă este cea a nevaccinatorilor accidentali, care, din orice motiv, nu reuşesc să-şi ducă copilul la clinică sau pur şi simplu uită. Unii declinatori spun că nu le place ideea de a avea o proteină străină în corpul lor. Darde fapt, o infecţie virală ar duce la punerea în circulaţie a unui nivel mult mai ridicat de mai multe proteine diferite.

Îngrijorările sunt adesea aduse în atenţia publicului de rapoartele o boală rară de cauză necunoscută la câteva zile sau săptămâni după unui vaccin. Afecţiunile rare sunt, în mod paradoxal, oarecum comune, în sensul că există atât de multe afecţiuni diferite. Dacă fiecare afecţiune apare la 1 din 100 000 de persoane din populaţie, luând 1 milion de persoane vaccinate, v- aţi aştepta să găsiţi 10 cazuri.

Bine-cunoscuta controversă legată de vaccin, declanşată de

Andrew Wakefield, a dus la o scădere utilizării vaccinului ROR în Regatul Unit şi la o reapariţie a rujeolei şi a deceselor legate de rujeolă după o pauză de paisprezece ani.23 Epidemiile continuă să apară în Europa şi America. Argumentele în favoarea alternativelor la ROR pot părea rezonabile pentru un părinte. De exemplu, de ce să nu se facă trei vaccinări separate sau să se amâne vaccinarea până când copiii sunt mai mari, pentru a evita „supraîncărcarea” sistemului imunitar? Nu există nicio dovadă ştiinţifică care să susţină vreun avantaj al acestor strategii; în schimb, unele dezavantaje sunt evidente, deoarece participarea la imunizările separate împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei scade din cauza sarcinii pe care o reprezintă pentru părinţi şi pentru autorităţile sanitare gestionarea a trei separate la clinică.

Alte motive complexe de respingere a dovezilor ştiinţifice privind siguranţa vaccinurilor includ neîncrederea în industria farmaceutică, mediul ştiinţific şi experţi în general. Alţii resping vaccinarea ca fiind nenaturală şi acceptă că este mai bine pentru copil să experimenteze boala, o strategie de lux în societăţile moderne în care bolile infecţioase la tineri sunt rare. În ciuda tuturor frustrărilor pe care le implică convingerea celor care nu sunt de acord cu valoarea vaccinurilor, se consideră că o abordare voluntară, care să ofere informaţii clare în mai multe limbi şi sprijin în materie de sănătate publică pentru a face programările disponibile la ore convenabile, este preferabilă unei politici de vaccinare obligatorie.

În 2009, adolescenta Natalie Morton s-a prăbuşit şi a murit la şcoală la scurt timp după ce a primit vaccinul împotriva papilomavirusului uman. Această tragedie a fost relatată în mod senzaţional de unele ziare, stârnind temeri cu privire la vaccinul HPV care fusese administrat în siguranţă la peste un milion de fete. De fapt, moartea lui Natalie a fost o coincidenţă, fără legătură cu vaccinul, deoarece o examinare post-mortem a arătat că a murit din cauza unei

tumori mari la inimă şi plămâni.24 La trei luni după aceea, sora ei a anunţat că va fi vaccinată pentru a demonstra că vaccinul nu este responsabil. Joni Mitchell şi Neil Young şi-au retras muzica de pe serviciul de streaming Spotify în semn de protest faţă de sprijinul acordat de acesta dezinformării privind vaccinarea. Ei cunosc valoarea vaccinurilor, deoarece ambii au suferit de poliomielită în copilărie. Înainte de a fi eradicată, poliomielita paraliza o mie de copii pe zi, o cifră redusă acum la mai puţin de zece pe an datorită imunizării 1.

Probleme rare cu vaccinurile

În ciuda succesului copleşitor şi a siguranţei vaccinurilor, ar fi neglijabil să nu menţionăm eşecul ocazional, datorat în mare parte erorii umane. Aceasta a ruinat cariera unuia dintre pionierii vaccinării, Waldemar Haffkine, care a dezvoltat vaccinuri eficiente împotriva holerei şi ciumei[25]. Vaccinul său împotriva ciumei bubonice a salvat sute de mii de vieţi în India, ceea ce i-a adus titlul de cavaler din partea reginei Victoria în 1901. Un an mai târziu, a lovit dezastrul. Nouăsprezece persoane din satul Mulkowel din Punjab au murit de tetanos din cauza unui lot suspect de vaccin, iar încrederea publică a fost zdruncinată. S-a dovedit că o sticlă de vaccin a fost contaminată cu bacteria tetanosului. În ciuda dosarului său de excepţie şi a dedicării sale pentru salvarea vieţilor celor săraci, Haffkine a fost suspendat din funcţie. Doi ani mai târziu, ciuma a ucis peste 1 milion de oameni, iar vaccinul lui Haffkine a salvat nenumărate vieţi, dar el se afla la Londra, în dizgraţie, pentru a nu-şi mai reveni niciodată pe deplin ca om de ştiinţă.

Într-un alt caz, şaptezeci şi doi de copii au murit atunci când, din cauza unei erori, 250 de copii în vârstă de zece ani au fost inoculaţi cu *Mycobacterium tuberculos^* în loc de tulpina atenuată de laborator, *Mycobacterium bovis.* Iar în America, 120 000 de copii au fost vaccinaţi cu poliovirus

care nu fusese inactivat corespunzător. Mulţi dintre ei au dezvoltat simptome pe termen scurt asemănătoare poliomielitei, dar 164 au rămas paralizaţi şi 10 au murit, distrugând încrederea publică în vaccin.

Producţia vaccinurilor este costisitoare. Orice companie care trebuie să ţină cont de acţionari trebuie să echilibreze randamentele financiare cu cheltuielile sale. În mod remarcabil, atunci când AstraZeneca s-a asociat cu Universitatea Oxford pentru a produce vaccinul Covid-19, acest lucru s-a făcut fără lucrativ. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, companiile farmaceutice fac calcule financiare dificile înainte de a se gândi la dezvoltarea unui vaccin. Un vaccin împotriva malariei poate salva multe vieţi, dar, dacă săracii din Africa nu îşi permit să plătească pentru el, atunci poate că un vaccin împotriva cancerului de prostată, vândut bătrânilor bogaţi, este o propunere comercială mai atractivă. Valoarea acestor vaccinuri este evidentă, deoarece se estimează că, de-a lungul istoriei, malaria a fost responsabilă de până la 5 % din totalul deceselor, mai ales în rândul copiilor, şi continuă să ucidă 500 000 de persoane pe an, mai ales în Africa.

Pe lângă provocările tehnice formidabile implicate de producerea vaccinurilor, companiile farmaceutice şi guvernele trebuie să ia în considerare problemele logistice şi sociologice ale producerii şi distribuirii acestora. Vaccinurile împotriva holerei sunt disponibile de peste treizeci de ani şi, cu toate acestea, există încă milioane de decese cauzate de această boală. Dar când a apărut un focar în Haiti în 2010, SUA au început să se alarmeze. Luând în considerare livrarea şi stabilitatea, ne dăm seama că ar trebui să producem vaccinuri acolo unde este cea mai mare nevoie de ele. Africa, un continent cu 1,2 miliarde de oameni, produce doar 1% din vaccinurile pe care le administrează.

În concluzie, eliminarea variolei prin vaccinare este cu

siguranţă una dintre cele mai mari realizări ale omenirii, iar progresele înregistrate în crearea rapidă de vaccinuri noi sunt de bun augur pentru viitor, după cum o demonstrează cele 14,4 milioane de decese evitate la nivel mondial în primul an de vaccinare cu Covid-19.27 Un lucru bun care a reieşit din pandemia Covid-19 a fost faptul că a stimulat dezvoltarea de noi tehnologii de vaccinare.

* Termenii „vaccinare”, „inoculare” şi „imunizare” tind să fie utilizaţi în mod interschimbabil, dar în mod strict: vaccinarea înseamnă acţiunea de a administra un vaccin; inocularea înseamnă implantarea unui virus (în general modificat, inofensiv) într-o persoană pentru a stimula un răspuns; iar imunizarea înseamnă imunizarea unei persoane la un anumit organism. Termenul „variolaţie” a fost utilizat cu referire la variolă, când iniţial se preleva material (virusul variola) de la un pacient pentru a produce (sperăm) o infecţie uşoară, dar protectoare.

* Din „Ozymandias” de Percy Bysshe Shelley.

1

https://www.gatesfoundation.org

FT1 W 1 W j

Trădători

Cancerul

Cancerul apare atunci când celulele devin anormale, cresc necontrolat şi uneori se răspândesc la alte ţesuturi. Sistemul imunitar întâmpină dificultăţi în tratarea cancerelor deoarece tumorile provin din propriile noastre ţesuturi, astfel încât anticorpii sau celulele T nu prea au ce să recunoască ca fiind străin. Cu toate acestea, noi cercetări interesante au scos la iveală tratamente care valorifică puterea şi specificitatea imunităţii pentru a ataca malignitatea.

În 2004, Sharyn MacKay, mamă a patru copii din comitatul Down din Irlanda de Nord, a crezut că are apendicită.1 După ce i-au făcut o tomografie, medicii au descoperit că avea o tumoare canceroasă pe rinichi, care a fost îndepărtată prin operaţie. O mostră de ţesut a fost trimisă la un laborator din Glasgow, apoi la Londra şi în cele din urmă la Harvard, unde specialiştii au diagnosticat un tip extrem de rar de tumoare, carcinomul cu celule fusiforme, care se găseşte de obicei în oase. Cancerul s-a răspândit la plămânii lui Sharyn şi i s-a dat aproximativ un an de trăit. O nouă intervenţie chirurgicală nu era o opţiune, iar singurul tratament disponibil, chimioterapia, i-ar fi putut oferi în cel mai bun caz doar câteva săptămâni în plus. Deşi era devastată, fiind o creştină devotată, Sharyn credea că boala ei era crucea ei de purtat, singura consolare fiind recompensele pe care le putea aştepta în cer. Cu toate acestea, ea nu a renunţat la speranţa unei vindecări. La următoarea vizită la consultantul ei, când a observat dosarul bombat de pe biroul acestuia, a întrebat: „Voi muri?” şi a fost uimită când el i-a răspuns „Nu”. Ultimele tomografii au arătat că tumoarea dispăruse complet şi inexplicabil, spre

uimirea radiografilor care ştiau că acest lucru nu se putea datora nimic ceea ce făcuseră experţii medicali. În timp ce Sharyn MacKay credea că rugăciunile ei au fost ascultate, profesia medicală a considerat că sistemul ei imunitar a fost cheia distrugerii tumorii, deoarece numai el avea puterea şi specificitatea necesare.

Acesta nu este singurul raport de remisie spontană a cancerelor. Câţiva foşti pacienţi norocoşi atestă apartenenţa la exclusivistul „Miracle Survivors Club”. Este posibil ca alte tipuri de cancer să dispară înainte de a depistate, deoarece sistemul nostru imunitar are grijă de ele?2

La fiecare patru minute, cineva din Marea Britanie moare de cancer. Când eram copil, cancerul era menţionat doar pe un ton tăcut, conspirativ, în timp ce vecinii se strângeau sub un stâlp de iluminat pentru a se interesa de un unchi, de obicei un fumător înrăit, care nu avea şanse să iasă viu din spital. O creştere insidioasă din interiorul corpului era ceva ce medicii nu puteau trata cu o pastilă. De obicei, aceasta semnala o condamnare la moarte lentă, punctată de tratamente ineficiente, îndurate din sentimentul că a face ceva dureros era mai bine decât a nu face nimic.

Războiul îndelungat împotriva cancerului a condus la o mai bună înţelegere

La 23 decembrie 1971, preşedintele Richard Nixon a declarat război cancerului. Spaţiul fusese cucerit, deci cancerul nu putea fi atât de dificil, nu-i aşa? Guvernelor le este mai uşor să înfrunte un inamic recunoscut ca fiind străin decât o armată secretă de renegaţi, trădători care trădează organizaţia, iar cancerul face parte din această ultimă tabără. Cancerul apare dacă propriile noastre celule continuă să se dividă atunci când nu ar trebui şi scapă de sub control. Pentru o lungă perioadă de timp, războiul împotriva cancerului a fost unul de uzură. Tumorile accesibile erau tratate prin intervenţie chirurgicală, în caz

contrar opţiunile principale fiind radioterapia şi chimioterapia, instrumente contondente. Aceste proceduri distructive încercau să identifice şi să ucidă celulele canceroase, cruţând în acelaşi timp ţesuturile normale. Tratamentul câtorva tipuri de cancer s-a îmbunătăţit, în special în cazul unor leucemii şi limfoame infantile (tumori ale albe), însă multe tipuri comune de cancer solid au rămas încăpăţânate să reziste. Oamenii de ştiinţă au recurs colectarea de informaţii despre cum şi de ce se formează cancerul, pentru a încerca să dezvolte tratamente raţionale. Înarmaţi cu aceste cunoştinţe, s-au făcut progrese constante în ultima jumătate de secol. În prezent, unele tipuri de cancer pot fi vindecate, iar altele pot fi gestionate, chiar multe dintre ele rămân încăpăţânate şi agresive. Acum, că perspectivele s-au îmbunătăţit, putem vorbi mai deschis despre cancer, iar organizaţiile caritabile care finanţează cercetarea în domeniul cancerului îndrăznesc să vorbească despre vindecări sau, cel puţin, despre supravieţuirea timp de ani de zile fără disconfort. Există încă un drum lung de parcurs, dar un motiv important al optimismului este legat de puterea tehnicilor care folosesc sistemul imunitar pentru a ataca tumoarea.

Pe măsură ce am aflat mai multe despre modul în care celulele noastre devin canceroase, cercetătorii şi-au dat seama că îmblânzirea lor va necesita multă ingeniozitate. De obicei, creşterea şi diviziunea celulară sunt strict controlate. La microscop, celulele normale care cresc pe o suprafaţă de plastic formează un model regulat, cu un strat grosime, de structuri ordonate care arată ca nişte ouă prăjite: un nucleu înconjurat de citoplasmă. Odată devenite canceroase, acestea îşi pierd controlul şi se înghesuie unele peste altele într-o învălmăşeală urâtă.

Majoritatea celulelor normale sunt programate să se oprească din diviziune la un anumit moment. În anii 1950, un anatomist din Philadelphia, Leonard Hayflick, a descoperit că celulele umane normale cresc în laborator

doar pentru un anumit număr de diviziuni* înainte de a se opri, devenind astfel *senescente,* însă celulele tumorale scapă de această limită şi devin nemuritoare. Acest potenţial limitat de diviziune este parţial controlat de structurile lungi de la capetele cromozomilor. La fiecare diviziune celulară, aceste structuri, numite telomeri, devin mai scurte. În acest fel, lungimea telomerilor indică de câte ori s-a divizat celula. Atunci când telomerii devin foarte scurţi, celula nu se mai divizează. La spermatozoizi, ovule şi celule stem, care trebuie să se dividă la nesfârşit, o enzimă numită telomerază restabileşte telomerilor după fiecare diviziune celulară. Unele mutaţii din cancer determină, de asemenea, prezenţa telomerazei în celule unde nu ar trebui să fie, ajutându-le să scape de limita lui Hayflick şi să devină nemuritoare.

Pe măsură ce un organism se dezvoltă dintr-un ou fertilizat, multe gene dirijează în mod miraculos multiplicarea celulelor prin procesul de diviziune celulară, urmat de specializarea pentru a îndeplini sarcini specifice în diferite ţesuturi. Odată ce organismul este complet format, cea mai mare parte a diviziunii celulare se opreşte, rămânând doar celulele stem din fiecare ţesut care continuă să se dividă, să deservească, să înlocuiască şi să repare. Diviziunea celulară este controlată minuţios de o serie de puncte de control molecular care se asigură că totul este în regulă înainte ca replicarea să poată continua. Toate genele corupte sunt reparate sau celulele care conţin sunt eliminate prin procesul de sinucidere celulară numit apoptoză, menţionat în capitolul 4. O celulă canceroasă este una din câteva cvadrilioane care păcăleste toate controalele de calitate, refuză să se culce şi să moară şi continuă să se dividă.

Pentru ca o celulă să scape de aceste controale şi să devină malignă, de obicei trebuie să acumuleze mutaţii în mai multe gene care reglează creşterea. Genele noastre sunt codificate în molecule lungi şi elicoidale de ADN, formate din două fire care se împerechează datorită interacţiunilor

dintre perechile de baze complementare. Fiecare celulă umană conţine 3 miliarde de perechi de baze de ADN, care ar avea 2 metri lungime dacă ar putea fi . Tot acest ADN este strâns încolăcit în cromozomi şi ambalat în nucleul unei celule cu un diametru de doar o sutime de milimetru. În acest spaţiu îngust, celula trebuie să facă o copie exactă a ADN-ului său, un Xerox fidel a 3 miliarde de litere, de fiecare dată când se divide. Nu este surprinzător faptul că apar erori. Pe măsură ce îmbătrânim, creşte şansa ca o celulă să acumuleze erori în genele care controlează diviziunea şi creşterea, ceea ce ajută la explicarea faptului că majoritatea cancerelor apar la persoanele în vârstă.

Mutaţiile canceroase tind să apară în gene de două tipuri opuse: cele care determină diviziunea celulelor şi cele le opresc. Primul set sunt *oncogenele,* care codifică proteine care determină creşterea şi diviziunea celulelor. Acestea includ receptorii pentru factorii de creştere sau pentru proteinele care determină activarea altor gene. Al doilea set sunt *genele supresoare de tumori,* a căror sarcină este de a preveni creşterea nedorită. Cea mai cunoscută genă supresoare codifică o proteină numită p53, care, în mod normal, direcţionează celula spre moarte prin apoptoză dacă ADN-ul său este grav deteriorat. Secvenţierea ADN-ului din multe tumori arată că genele supresoare precum cea care codifică p53 sunt adesea mutante. Formele mutante nu mai determină celulele deteriorate să moară, ci le permit să se înmulţească necontrolat. Mutaţiile care duc la apariţia cancerului tind fie să stimuleze activitatea oncogenelor, fie să inactiveze genele supresoare de tumori. Odată ce o mutaţie permite unei celule să pornească pe calea unei diviziuni necontrolate, în timp, o parte din descendenţii săi vor căpăta alte mutaţii avantajoase pentru cancer. În cele din urmă, eliberate de orice constrângere, celulele canceroase se răspândesc în tot organismul printr-un proces numit metastază.

Unele mutaţii sunt moştenite de la părinţi, altele sunt

dobândite. Radiaţiile sunt una dintre cauzele mutaţiilor ADN, dar celulele au modalităţi complexe de reparare a acestui tip de daune şi marea majoritate a mutaţiilor sunt eliminate. Paradoxal însă, radiaţiile sunt adesea utilizate în tratamentul cancerului. Este deosebit de distructivă pentru celulele în creştere activă, dar radiaţiile activează şi sistemul imunitar, ceea ce poate explica efectul benefic al acestei terapii pentru cancer. Anumite substanţe chimice pot provoca, de asemenea, mutaţii ale ADN-ului. Bruce Ames şi echipa sa din California au conceput un test, testul Ames, de testare a substanţelor în funcţie de proprietăţile lor mutagene, cancerigene, care se bazează pe o tulpină specială a bacteriei *Salmonella typhimurium,* modificată pentru a răspunde la mutageni într-un mod uşor de monitorizat.3 În mod uimitor, testul a arătat că multe alimente comune, inclusiv unele legume naturale, conţin substanţe mutagene. Din fericire, celulele noastre dispun de sisteme robuste pentru a repara aceste leziuni ale ADN-ului sau pentru a se sinucide dacă aceste sisteme eşuează. Cu excepţia cazului în care suntem ghinionişti, cele 30 de trilioane de celule ale noastre nu sunt afectate de majoritatea insultelor chimice şi fizice. Inevitabil însă, de-a lungul vieţii, unele mutaţii nereparate persistă, iar altele pot fi induse de alte agenţii, cum ar viruşii.

Sistemul nostru imunitar ne protejează împotriva cancerului?

Am sugerat deja că sistemul nostru imunitar are puterea de a detecta alterările din celulele rătăcitoare, dar rămâne controversat dacă ne apără zi de zi împotriva acestui rezultat. O lucrare influentă din 2000, intitulată „Semnele distinctive ale cancerului”, a rezumat un secol de învăţare despre modul în care celulele canceroase eludează controalele normale, împărţite în şase categorii, după cum urmează (cu interpretarea în paranteze):[4]

1. Acestea menţin stimularea prin factori de creştere

(pedala de acceleraţie este).

2. Ele sunt insensibile la semnalele anti-creştere (frânele nu funcţionează).

3. Ele evită apoptoza (rezistă cu încăpăţânare eutanasiei).

4. Continuă să se dividă (nu se pot opri din a face copii).

5. Ei sechestrează o sursă de sânge (falsifică contorul).

6. Ele metastazează (migrează şi colonizează).

Spre consternarea imunologilor, nu se făcea nicio referire la celulele canceroase care scapă imunităţii. O actualizare realizată un deceniu mai târziu a adăugat, aproape cu rea-credinţă, unele *semne distinctive emergente,* care includeau acum *evitarea distrugerii imunitare,* cu menţiunea că rolul jucat de sistemul imunitar în eradicarea formării sau progresiei tumorilor rămâne o nerezolvată5.

Până în prezent, importanţa imunităţii în eliminarea cancerului rămâne discutabilă. Pe de o parte, detractorii subliniază faptul că majoritatea pacienţilor transplantaţi care iau medicamente imunosupresoare nu prezintă un risc mai mare de cancer[6]. Pe de altă parte, susţinătorii declară că aceşti pacienţi au încă o anumită imunitate funcţională – sunt capabili să monitorizeze şi să elimine orice celulă canceroasă în dezvoltare, iar cele care scapă sunt o mică minoritate. La urma urmei, sistemul imunitar este poziţionat pentru a controla creşterea celulelor, aşa cum face atât de bine în rănilor. Macrofagele pot chiar să repare vasele de sânge sparte, dar după ce rana este vindecată, diviziunea celulară se opreşte în mod normal.[7]În anumite privinţe, tumorile pot fi considerate ca răni care nu se vindecă.[8]

Dacă sistemul imunitar cercetează organismul în căutarea

celulelor canceroase, trebuie să aibă o modalitate de a recunoaşte celulele tumorale ca fiind diferite de cele normale. Cum ar putea acestea să difere în aşa fel încât sistemul imunitar să le recunoască şi să le elimine?

În primul rând, celulele tumorale pot exprima anumite molecule, aşa- numitele *antigene specifice tumorii.* Un mod în care pot apărea antigenele specifice tumorilor este prin modificarea proteinelor lor. De exemplu, în drumul lor către suprafaţa celulei, moleculele de zahăr se ataşează într-un proces numit glicozilare. Deoarece celulelor tumorale diferă de cel al omologilor lor normali, proteinele emergente adună uneori modificări ale acestor zaharuri. Dacă antigenele tumorale ar putea fi identificate, acestea ar putea fi vizate de un vaccin împotriva cancerului sau de anticorpi monoclonali înarmaţi cu toxine.

Un al doilea mod în care celulele tumorale se pot deosebi de celulele normale este afişarea deliberată a unui semnal de alarmă pentru a indica faptul că sunt stresate. Ar fi un avantaj pentru organismul nostru să elimine din timp orice astfel de celule, deoarece, pe măsură ce un cancer se dezvoltă, acesta capătă mai multe variaţii genetice şi dezvoltă treptat mai multe modalităţi de a se sustrage recunoaşterii. Celulele stresate prezintă pe suprafaţa lor proteine asemănătoare MHC numite MIC. Spre deosebire de moleculele MHC convenţionale, proteinele MIC nu leagă peptide. Ele apar pe celulă pur şi simplu ca un steag roşu, o alarmă care arată că celula este compromisă. Un receptor specific al celulelor ucigaşe naturale recunoaşte MIC şi elimină celula. Din păcate, unele tumori viclene scapă de acest proces, exprimând enzime care elimină MIC. Întâmplător, anumiţi viruşi folosesc acelaşi truc – îndepărtează MIC de pe suprafaţa celulei în care se ascund, pentru a evita declanşarea alarmei.

Un al treilea mod în care celulele tumorale ar putea fi recunoscute de sistemul imunitar este prin exprimarea

inadecvată a proteinelor rezervate în mod normal dezvoltării embrionului. Pe măsură ce fătul se dezvoltă, acesta exprimă proteine

necesare pentru diviziunea rapidă, proteine care nu se găsesc de obicei la adult, cel puţin nu în cantităţi mari. Aceste proteine ar putea fi ţinte valoroase pentru anticorpii agresivi sau celulele T, deoarece nu ar afecta ţesuturile adulte normale.

Un al patrulea tip de diferenţă între celulele canceroase şi cele normale este una subtilă, dar importantă. Celulele tumorale conţin mutaţii în gene care oferă un avantaj de creştere, iar aceste gene produc proteine mutante. Astfel, celulele T ar putea recunoaşte celulele tumorale care prezintă peptide din aceste proteine mutante legate de moleculele MHC de pe suprafaţa celulară. Într-adevăr, cercetările au arătat că multe tumori nu mai exprimă molecule MHC, o strategie care le permite să scape de recunoaşterea de către celulele T. În principiu, tumorile care continuă să exprime molecule MHC ar putea fi eliminate de celulele T.

După cum s-a explicat în capitolul 8, descoperirea MHC a rezultat în urma unor experimente în care s-au injectat şoareci cu tumori, care au fost respinse atunci când au fost transferate între animale. În mod dezamăgitor, respingerea s-a dovedit a fi cauzată de diferenţele dintre tipurile de ţesuturi ale tulpinilor de şoareci, iar tumorile nu au fost eliminate atunci când şoarecii donatori şi primitori erau din aceeaşi tulpină consangvinizată. Acesta a fost un eşec pentru imunitatea împotriva cancerului, dar unul dintre giganţii din domeniu, Mactarlane Burnet, a continuat să creadă că adevăratul rol al imunităţii celulare este de a respinge tumorile – un concept numit imunosupraveghere. Câteva experimente pe animale imunosupresate au furnizat dovezi ale unui rol minor al recunoaşterii imune, iar aceste dovezi au fost coroborate de studii care arătau că pacienţii

ale căror tumori conţineau celule T citotoxice şi celule natural killer tindeau să aibă un rezultat mai bun decât cei care nu aveau. Cu toate acestea, numeroase studii atente efectuate pe oameni şi şoareci imunodeprimaţi au arătat că lipsa celulelor T sau a anticorpilor nu a dus decât la creşteri mici, dacă au existat, ale cancerului. Aceste dovezi condamnabile i-au convins pe mulţi cercetători că imunitatea adaptivă nu era implicată. Prin urmare, domeniul imunosupravegherii a rămas demodat timp de decenii.

Fără a fi descurajaţi de dezminţiri, unii cercetători au încercat să izoleze celulele T specifice tumorilor şi să demonstreze că acestea ucid celulele tumorale. Multe tumori sunt înconjurate sau infiltrate de celule T, dar acestea nu par să fie eficiente. Este ca şi cum tumoarea le cere celulelor T să nu mai funcţioneze. Pentru a mă convinge de acest lucru, un imunolog carismatic al cancerului din Oxford, regretatul Enzo Cerundolo, mi-a arătat la microscop felii de melanom, cancer de piele. Cu puţină pregătire, este uşor să recunoşti celulele tumorale, deoarece acestea formează o masă dezorganizată şi dezordonată în comparaţie cu aranjamentul regulat al ţesutului normal adiacent. În jurul acestor celule tumorale, am văzut celule T, care se disting ca celule mici, rotunde, cu nuclee mari. „Asasinii sunt la uşă”, mi-a spus Enzo, „dar sunt neputincioşi”. El dorea să găsească modalităţi de a elibera celulele T din cătuşe. S-a constatat că mai mulţi factori produşi de tumoare şi din mediul tumoral local inhibă celulele T. De asemenea, tumorile sunt adesea infiltrate de celule T reglatoare, care atenuează orice răspuns ucigaş.9 Studiind celulele T din tumori în teste de laborator, ştim că acestea sunt ucigaşe puternice, dar se pare că sunt ţinute la distanţă în tumori.

Cum am putea reactiva celulele T ucigaşe impotente din tumori? Douglas Fearon şi-a petrecut cea mai mare parte a carierei cercetând această problemă şi, la 80 de ani, are o

viziune pătrunzătoare care vine numai din această experienţă îndelungată. Ideea sa este că tumoarea determină ţesuturile adiacente să producă o chemokină care acoperă celulele tumorale şi inhibă celulele T.[10]El propune ca celulele T să fie eliberate pentru a distruge tumoarea prin utilizarea unui anticorp care să blocheze acest proces.

Alţi cercetători au decis să exploreze ce au fost antrenate să recunoască celulele T împotriva cancerului. O echipă condusă de Thierry Boon din Belgia s-a convins că celulele T recunosc tumorile atunci când a observat întâmplător că unele variante ale unei linii de celule tumorale de şoarece erau respinse, chiar şi atunci când erau injectate în şoareci din aceeaşi tulpină. Boon s-a gândit că unele peptide modificate celulele injectate erau recunoscute de celulele T. Grupul său a petrecut mulţi ani identificând aceste peptide, arătând că erau legate în canelurile moleculelor MHC şi că erau specifice celulelor canceroase şi absente sau rare în celulele adulte normale. Recrutarea unor astfel de celule T în interiorul şi în jurul tumorilor, cunoscute sub denumirea de limfocite infiltrate în tumori sau TIL, a fost iniţiată de Dr. Steven Rosenberg de la National Cancer Institute.11 Ideea sa pentru o terapie împotriva cancerului a fost de a izola TIL, de a le creşte în laborator şi de a le reinjecta pacienţilor, cu alte cuvinte de a da naturii o mână de ajutor prin creşterea numărului de lichidatori.

Încurajarea rolului sistemului imunitar în lupta împotriva cancerului vine din faptul că vaccinurile pot fi eficiente atunci când un virus este cauza cancerului. În ultimul capitol am menţionat un vaccin de succes care a fost dezvoltat împotriva virusului papiloma uman, HPV. Ideea că carcinomul de col uterin ar fi cauzat de un virus înrudit cu agentul responsabil de verucile comune a fost propusă de un virusolog german, Harald zur Hausen, în 1976 şi, la acea vreme, ca multe alte idei radicale, nu a fost luată în serios. El participase la o reuniune în Florida cu doi ani mai

devreme, când au fost făcute anunţuri care implicau virusurile herpetice şi nu HPV sau cel puţin unele versiuni de laborator ale HPV. Fără să se descurajeze, zur Hausen a clarificat confuzia. El a demonstrat că doar anumite subseturi de HPV, 16 şi 18, erau de vină, din cele aproximativ 100 de versiuni diferite ale virusului[12]. Odată stabilit acest lucru, o echipă din Queensland, Australia, a demonstrat că incidenţa cancerului de col uterin ar putea fi redusă dramatic prin vaccinarea femeilor şi bărbaţilor înainte ca aceştia să devină activi sexual. Şapte ani au fost dedicaţi conceperii şi testării vaccinurilor fabricate din particule asemănătoare virusului, alte cuvinte proteine din straturile exterioare ale virusului, fără ADN şi, prin urmare, incapabile să provoace infecţia. În acest caz, vaccinarea este împotriva proteinelor virale, nu împotriva cancerului în sine. Unele alte tipuri de cancer pot fi legate de virusuri, inclusiv sarcomul Kaposi, cauzat de un virus herpes uman, întâlnit în special la pacienţii cu SIDA. De asemenea, unele limfoame sunt asociate cu virusul Epstein-Barr.6

Dacă există celule T specifice cancerului, de ce nu putem vaccina împotriva cancerelor cele mai frecvente? În semnalelor de pericol (explicate în capitolul 10), un antigen nou, cum ar fi o proteină mutantă dintr-o celulă pe cale de a deveni cancer, poate induce toleranţă mai degrabă decât eliminare. Într-adevăr, secvenţierea ADN-ului arată că celulele umane normale sunt adesea purtătoare de mutaţii care modifică proteinele, iar aceste celule nu sunt recunoscute de sistemul imunitar ca fiind un pericol.[13] Natura oferă o demonstraţie remarcabilă a acestui fapt prin faptul că adesea mamele tolerează celulele „străine” ale copilului lor în circulaţia lor, o situaţie cunoscută sub numele de microchimerism.[14] Avantajele acestei situaţii nu sunt cunoscute, dar ar putea contribui la atenuarea răspunsului la sarcini ulterioare.[15]În timpul sarcinii, celulele imune de tipul ţesutului copilului (uşor de recunoscut ca conţinând cromozomul Y, în cazul unui băiat, şi exprimând unele dintre proteinele MHC ale tatălui) se pot transfera la

mamă şi se pot stabili în circulaţia acesteia timp de decenii după sarcină.

Ce putem concluziona din toate aceste studii? Este sau nu sistemul imunitar important în eliminarea tumorilor? S-ar putea să fie, dar poate că reţinut. Am putea să-i dăm o mână de ajutor?

Putem folosi sistemul imunitar pentru a ataca cancerul?

În curentului de scepticism, unii cercetători au rămas hotărâţi să creadă că puterea şi specificitatea imunităţii pot fi exploatate pentru a viza şi ucide celulele canceroase. La urma urmei, sistemul imunitar are atributele de a fi foarte specific şi foarte distructiv, dacă doar rachetele sale – celulele citotoxice şi anticorpii – ar putea fi activate. Îndrăznim să sperăm la un vaccin împotriva cancerului?

La sfârşitul anilor 1800, William Coley, un chirurg osos din New York, a observat că mai mulţi pacienţi se vindecaseră miraculos de cancer osos după ce suferiseră o infecţie bacteriană[16]. Stimulat de acest lucru, el a infectat în mod deliberat pacienţii pentru a-şi testa ideea că răspunsul imun la bacterie o pregăteşte să atace cancerul. Succesele lui Coley l-au convins că tratamentul său funcţionează, chiar dacă doi dintre pacienţii săi au murit din cauza infecţiei administrate de el. Soluţia sa a fost să folosească o combinaţie de bacterii moarte într-un remediu care a devenit cunoscut sub numele de toxinele lui Coley. Cu toate acestea, alţi practicieni nu au reuşit să reproducă efectele vaccinului, iar rezultatele erau imprevizibile în comparaţie cu tratamentele emergente, cum ar fi iradierea X şi chimioterapia, astfel încât toxinele lui Coley au ieşit din uz. Încercările recente de a studia toxinele în cadrul unor studii clinice, mai degrabă decât de la caz caz, au avut rezultate mixte, dar continuă să stârnească curiozitatea. Avea Coley dreptate? Cercetătorii nu sunt încă siguri, dar ideea de a

folosi fel de adjuvant pentru a stimula răspunsul imun la cancer este atrăgătoare. Deşi ideile lui Coley sunt în mare parte uitate, lucrări recente sugerează că instinctele sale ar fi avut un oarecare merit. Se pare că unele tumori sunt infiltrate în mod normal de bacterii şi ciuperci, astfel încât vaccinarea împotriva acestor organisme poate oferi într-adevăr o anumită protecţie prin stimularea inflamaţiei.17,[18],[19]

Un cancer care răspunde la terapia cu bacterii ne dă speranţe. Cancerul de vezică urinară poate fi tratat cu succes prin introducerea în organ a aceleiaşi bacterii utilizate în vaccinarea împotriva tuberculozei, BCG, prescurtarea de la *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin.[20] Aceste bacterii vii activează sistemul imunitar din vezică pentru a respinge cancerul. Pacientul poate suferi simptome asemănătoare gripei şi o senzaţie de arsură la nivelul vezicii urinare timp de câteva zile, dar aceste simptome dispar după ce această formă de imunoterapie şi-a făcut efectul. BCG a fost cu noi de peste o sută de ani şi este considerat sigur.[21]

Pe lângă bacteriile şi ciupercile care se infiltrează în cancere, indicii că unele tipuri de cancer conţin viruşi latenti, care, atunci când sunt treziti, produc proteine noi care sunt ţinte potenţiale pentru anticorpi. O parte semnificativă a ADN-ului nostru cuprinde secvenţe de virusuri care s-au integrat în ADN-ul nostru pe parcursul evoluţiei şi care, în cea mai mare parte, rămân tăcute. Unele tumori par să provoace exprimarea proteinelor din aceste secvenţe adormite, oferind ţinte pentru terapii noi care implică anticorpi sau celule T[22] Aceste secvenţe, care nu sunt exprimate în mod normal în celulele sănătoase, au fost denumite „materia întunecată” a tumorii.

O altă abordare ingenioasă este utilizarea unui virus „oncolitice” proiectat să atace celulele canceroase şi să lase în pace celulele normale; pentru a recoda viruşii pentru a

vindeca cancerul. Un astfel de virus trebuie să se reproducă şi să ucidă numai atunci când se află în celulele canceroase. Versiunile de gripă, poliovirus şi vaccinia (înrudite cu virusul variolei) pot fi concepute astfel încât să fie inofensive, dar să infecteze celulele tumorale şi să provoace o inflamaţie care să stimuleze sistemul imunitar să atace atât virusul, cât şi tumora.23 Aceşti viruşi pot fi mai eficienţi dacă sunt asociaţi cu inhibarea punctelor de control (a se vedea mai jos) după dezactivarea genelor virale care blochează imunitatea. Abordarea ar putea funcţiona cel mai bine dacă virusul ar putea fi injectat direct în tumoare.

Alţi cercetători au modificat celulele T pentru a le face să atace cancerul mai agresiv. Pentru a realiza acest lucru, o moleculă de ADN este manipulată pentru a codifica regiunea variabilă a unui anticorp despre care se ştie că se leagă fie de un antigen, fie de un complex MHC-peptid, de pe tumoră. Această moleculă de ADN poate fi cuplată la ADN care codifică o proteină care activează celulele T şi o alta care le permite acestora să se înmulţească. Întregul ansamblu de ADN este apoi introdus în celulele T prelevate de la pacient şi cultivate în laborator. Atunci când sunt reintroduse în aceeaşi persoană, aceste celule, denumite celule CAR-T, de la *chimeric antigen* receptor T cells, sunt pregătite să fie activate atunci când receptorii se leagă în mod specific de proteina ţintă de pe celulele tumorale. De asemenea, celulele ucigaşe naturale pot fi ţintite artificial într-un mod similar pentru a ataca tumorile.

Cercetările privind celulele CAR-T au avut nevoie de treizeci de ani pentru a ajunge la maturitate. Aceste *„medicamente vii”* sunt foarte promiţătoare atunci când sunt utilizate pentru a distruge tumorile celulelor sanguine, dar până acum unele dintre cele mai comune ţesuturi solide au reacţionat slab. Utilizarea lor necesită un mediu medical de înaltă calitate, precum şi instalaţii de producţie sigure. Începând cu 2023, costul tratamentului este de aproximativ 300 000 de dolari pe pacient. Niciun laborator nu poate

spera să stăpânească toate etapele implicate, astfel încât este nevoie de muncă în echipă. Zicala „Dacă vrei să mergi repede, mergi singur; dacă vrei să mergi departe, mergi împreună” este potrivită. Am putea adăuga, de asemenea, „Nu renunţa niciodată”, deoarece chiar şi cu un progres atât de lent, premiul final va . În plus, tehnologia dezvoltată pentru terapia cu celule CAR-T a generat alte aplicaţii, iar versiunile de celule T modificate sunt luate în considerare pentru tratarea bolilor autoimune, în acest caz prin ingineria lor pentru a reduce răspunsurile imune. Biologia moleculară modernă ne permite să modificăm celulele T, celulele ucigaşe naturale sau anticorpii în moduri bizantine, să le reutilizăm, să îmbunătăţim natura, fie şi numai pentru o sarcină specifică.

Alte abordări ale imunoterapiei cancerului sunt în curs de apariţie. După cum s-a menţionat anterior, Rosenberg a propus ca numărul celulelor T care se infiltrează în tumoare, TIL, să poată fi extins în laborator şi reinjectat pacientului. De-a lungul anilor, această procedură s-a dezvoltat şi a devenit o formă de *medicină personalizată* de sofisticată. Pentru a lua un caz specific, un pacient a fost tratat pentru o tumoare care conţinea o mutaţie într-o genă numită KRAS, care conferă celulelor capacitatea de a prolifera necontrolat. Mutaţia duce la modificarea unui singur aminoacid din proteina KRAS, mutaţia G12D, care furnizează o peptidă specifică cancerului capabilă să se lege de o moleculă MHC care ar angaja un receptor al celulelor T. Celulele T specifice pentru peptida care conţine peptida G12D au fost identificate şi crescute în laborator. Atunci când o sută de mii de milioane din aceste celule T au fost reinjectate în pacient, acestea au eliminat cancerul.24

Alte modalităţi de îmbunătăţire a prezentării antigenelor tumorale la sistemul imunitar includ introducerea în pacient a unor celule prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele dendritice, încărcate cu antigeni tumorali. Ideea este de a izola celulele unui pacient, de a le cultiva în laborator, de a

le încărca cu antigene tumorale, pe care le prezintă legate de moleculele MHC, apoi de a le injecta înapoi în sângele pacientului. Se propune ca acestea să se stabilească în splină şi să prezinte peptidele antigenelor celulelor T helper şi unor celule T killer, stimulând un răspuns specific la tumoră. În teorie, acest tip de terapie, pentru care există mai multe variante, ar trebui să funcţioneze, însă nu a fost încă acceptat de toată lumea.

În sfârşit, o descoperire

Toate aceste abordări au unele merite, dar au fost eclipsate de dezvoltarea unei modalităţi elegante de stimulare a celulelor T prin eliberarea frânelor acestora – un lucru în care Enzo Cerundolo a crezut întotdeauna. Descoperirea constă în utilizarea *inhibitorilor punctelor de control,* anticorpi monoclonali care blochează semnalele de „oprire” ale celulelor T. Anticorpii monoclonali împotriva unei proteine numite CTLA-4, de exemplu, de pe suprafaţa celulelor T reţinute, dezactivează obstacolul, permiţându-le acestora să treacă la atac. Iniţial, pacienţii cu melanom au răspuns cel mai bine la infuzia de anticorpi. Clinicienii au devenit entuziasmaţi deoarece unii pacienţi, chiar şi cei cu metastaze avansate şi care au eşuat în toate formele de terapie convenţională, au prezentat o regresie dramatică a tumorii şi o îmbunătăţire ulterioară a stării de sănătate. Până în prezent, până la jumătate din cazuri răspund şi, uneori, rezultatele sunt atât de spectaculoase încât ţesutul cancerigen al melanomului se topeşte în mod spectaculos ca zăpada în razele soarelui. La alţi pacienţi, rămâne o tumoare reziduală care, în cele din urmă, va reveni cu adevărat, dar speranţa de viaţă este totuşi prelungită semnificativ.

Restricţiile impuse celulelor T din corpul nostru, care le temperează activităţile, reprezintă un proces natural. De exemplu, în timpul unei infecţii, celulele T sunt activate, dar, odată ce infecţia a fost eliminată, acestea sunt reduse

pentru a evita distrugerea nejustificată. Unele tumori se folosesc de aceste procese şi suprimă celulele T pentru a evita atacul lor. Alternativ, celulele T devin „epuizate” după ce au fost stimulate pentru o perioadă îndelungată, pierzându-şi treptat funcţia. Prin urmare, este de înţeles că, ocazional, *terapia cu puncte de control* conduce la efecte secundare, cum ar fi inflamaţia şi autoimunitatea, aşa cum ar fi de aşteptat prin supraalimentarea imunităţii celulelor T.

A început cursa pentru a afla de ce numai anumite tumori „fierbinţi”, cum ar fi cele din piele şi plămâni, răspund la terapia cu puncte de control. În general, tumorile „reci” care nu răspund au mai puţine mutaţii care să fie vizate şi este posibil să fi dezvoltat mecanisme de dezactivare a răspunsului lor la stimularea imunitară.25 Ar putea fi posibilă depăşirea acestei limitări prin combinarea inhibitorilor punctelor de control cu alte tratamente, cum ar fi radioterapia sau viruşii oncolitici. Anticorpii împotriva unei perechi diferite de proteine ale punctelor de control, PD-l şi PD-L1/2, de pe suprafaţa celulelor T şi, respectiv, a celulelor prezentatoare de antigen, oferă o altă modalitate de a intensifica răspunsul celulelor T la tumori.

Uneori, zeci de ani de eforturi minuţioase cu puţine recompense pot duce la o licărire de succes, apoi ritmul progreselor creşte exponenţial. Acum, când avem gustul succesului, putem începe să vorbim deschis despre vindecarea cancerului. Şi toate acestea, dând o mână de ajutor specificităţii şi puterii deosebite a celulelor T. Acum, imunoterapia incită clinicienii oncologi, care se întreabă dacă poate fi utilizată ca măsură preventivă. Femeile purtătoare de mutaţii în genele BRCA1 şi BRCA2 sunt predispuse la apariţia cancerului sân, iar cercetătorii au găsit celule T „epuizate” în ţesutul mamar al purtătoarelor mutaţiilor BRCA, *înainte ca acestea să aibă cancer.26* Ar putea fi posibil să se ofere acestor femei imunoterapia ca intervenţie timpurie pentru a preveni apariţia cancerului de

sân.

În mod remarcabil, terapia cu puncte de control funcţionează prost la unii pacienţi cu cancer care sunt trataţi cu antibiotice care le compromit bacteriile naturale[27]. Dacă şoarecii primesc transplanturi microbiotă intestinală de la pacienţii care au răspuns bine la terapie, aceştia devin mai receptivi la o terapie similară, concepută pentru şoareci. Suplimentarea şoarecilor care nu răspund cu anumite tulpini de bacterii poate restabili, de asemenea, răspunsul acestora la terapia cu inhibitori ai punctelor de control. Acest efect poate fi atribuit unor subseturi specifice de celule T care se infiltrează în tumorile şoarecilor. Aceste experimente arată că interacţiunile dintre sistemul imunitar şi microbiom sunt importante pentru aceste şi alte terapii, iar acum se caută bacteriile responsabile de efectele benefice.

Succesul terapiei punctelor de control i-a inspirat pe cercetători să vadă cum mai putem valorifica imunitatea. Concentrându-ne pe paradigmele cunoscute ale imunităţii adaptative, stabilite în conformitate cu regulile obţinute din vaccinare şi transplant, este posibil să ratăm ceva. Poate că privim în locul greşit concentrându-ne asupra celulelor T pe care le cunoaştem cel mai bine, care au receptori pentru moleculele MHC plus peptide. Există şi alte bijuterii în cu comori al imunităţii, inclusiv alte tipuri de celule T care nu ţintesc moleculele MHC clasice bine cunoscute[28],[29]. Un astfel de tip este reprezentat de celulele T gamma delta (ţS) neconvenţionale, care au fost întotdeauna în umbra celor mai cunoscute celule T. Rolul lor nu este cunoscut, deşi descoperitorul lor, Susumu Tonegawa, laureatul Premiului Nobel care a determinat structura genei anticorpilor, a prezis că acestea ar fi implicate într-un aspect cu totul nou al imunităţii[30]. Una dintre funcţiile lor ar putea fi detectarea celulelor stresate, iar unele celule T ţS sunt capabile să atace celulele tumorale care nu mai exprimă molecule MHC de clasa I.[31] Când subseturile rare ale acestor celule, găsim

unele, de obicei doar câteva procente, cu un set de receptori care nu suferă rearanjări, aşa cum s-a discutat în capitolul 7, şi se crede că aceste celule ar putea fi utile împotriva cancerului.[32]

Sistemul imunitar nu este întotdeauna protector

Deci, juriul încă nu a stabilit cât de eficient este sistemul imunitar în protecţia împotriva cancerului, cel puţin în cursul vieţii noastre naturale. Dar se pare că sporirea artificială a puterii şi specificităţii sale impresionante împotriva cancerului este eficientă şi, dacă este ajustată în continuare, promiţătoare pentru a face faţă altor tipuri de cancer încăpăţânate.

Toate acestea sunt foarte pozitive, dar ar fi neglijent din partea noastră să nu menţionăm că, pe lângă faptul că oferă o soluţie la cancer, imunitatea poate fi o parte a problemei, constrângând şi promovând în acelaşi timp dezvoltarea cancerului. Studiile privind cancerele la şoareci arată că eşecul imunităţii adaptative de a controla cancerul poate duce la supravieţuirea celor mai agresive celule tumorale[33]. Poate că Rudolf Virchow a avut dreptate când a sugerat că procesul inflamator în sine ar putea duce la cancer (capitolul 5). Ştim că inflamaţia cronică, indiferent de cauză, creşte riscul de cancer. Hepatita, de exemplu, poate duce la cancer hepatic, iar inflamaţia provocată de fibrele de azbest la mezoteliom pulmonar. Atunci când celulele necontrolate cresc necontrolat într-un ţesut, acestea atrag alte celule inflamatorii, cum ar fi macrofagele şi granulocitele, care secretă citokine care încurajează creşterea capilarelor şi alimentează tumora cu oxigenul şi alţi nutrienţi de care are nevoie. Inflamaţia furnizează îngrăşământul fără de care celulele tumorale incipiente se ofilesc. Am putea să ne protejăm împotriva cancerului evitând inflamaţia cronică? Oricât de neverosimil ar părea, o mică doză zilnică de aspirină este recomandată ca mijloc de prevenire a

cancerului, prin diminuarea inflamaţiei. Din păcate, aceasta poate avea un efect contrar la persoanele în vârstă, după cum a arătat un studiu clinic efectuat pe 19 000 de persoane sănătoase cu vârsta de peste 70 de ani[34].

Inflamaţia indusă de poluanţii atmosferici poate explica în parte cancerul pulmonar la persoanele care nu au fumat niciodată. Un grup condus de Charles Swanton din Londra a arătat că un poluant numit PM2,5, care nu provoacă mutaţii, trezeşte celulele latente plămâni care poartă mutaţii canceroase care apar în mod natural pe măsură ce îmbătrânim. Din nou, prin blocarea inflamaţiei putem preveni formarea cancerului.35

Cancerul, *împăratul tuturor maladiilor,* conform biografiei despre cancer a lui Siddhartha Mukherjee[36], a preocupat mii de cercetători talentaţi timp de peste un secol. Cartea sa se încheie prin a afirma că nu se pune problema dacă vom întâlni această boală nemuritoare în viaţa noastră, ci când. În mod ironic, pe măsură ce ne străduim să dobândim nemurirea sau cel puţin longevitatea, şansele noastre de a ceda cancerului cresc. În scurt timp, vom vedea că strategiile care ne ajută să trăim mai mult necesită un sistem imunitar pe măsură. Următorul capitol arată că prelungirea vieţii noastre ar putea necesita, în acelaşi timp, o modalitate de a ne menţine imunitatea tânără.

* De obicei, 50-100 de divizii.

Predarea

Îmbătrânirea sistemului imunitar

În copilărie, sistemul nostru imunitar este imatur şi suntem predispuşi la infecţii. Pe măsură ce ne dezvoltăm, ne putem aştepta la o viaţă mijlocie sănătoasă, dar pe măsură ce ajungem la bătrâneţe devenim din ce în ce mai predispuşi la

îmbolnăvire din cauza deteriorării protecţiei. În plus, inflamaţiile inadecvate pot deveni o problemă. În cele din urmă, sistemul nostru de apărare cedează şi chiar şi o infecţie minoră ne poate . Putem apela la sistemul imunitar pentru a ne prelungi viaţa sănătoasă, de viaţă sănătoasă?

Bebeluşii sunt protejaţi de anticorpii materni care traversează placenta în timpul sarcinii şi de cei pe care îi primesc din laptele matern în primele luni de viaţă. Aceşti anticorpi oferă o anumită apărare împotriva germenilor pe care mama i-ar fi putut întâlni anterior, dar orice infecţie care nu este combătută prin aceste mijloace este nouă pentru copil, care intră într-o perioadă vulnerabilă în care sistemul său imunitar este imatur. În 2020, peste 2,5 milioane de copii au murit în primele 28 de zile, predominant din cauza infecţiilor. De ce sistemul imunitar al bebeluşilor nu răspunde viguros? O idee este că acesta este suprimat în mod activ pentru a evita inflamaţia distructivă care ar putea apărea în cazul unei infecţii bacteriene.1 Odată ce au supravieţuit primelor câteva luni critice, bebeluşii îşi creează propria rezervă de celule B şi T cu memorie, iar acestea previn reinfectarea cu agenţi patogeni comuni.

Pe măsură ce ne maturizăm, ne menţinem, de obicei, la un nivel ridicat de sănătate şi vitalitate până la vârsta fertilă, după care capacitatea fizică şi mentală scade foarte treptat, într-un declin lung şi conic, o traiectorie a vieţii forma unei căşti de velodrom. Apoi, în jurul vârstei de „trei ani şi zece”, majoritatea dintre noi devin mult mai sensibili la boli precum artrita, infecţiile toracice, cancerul, afecţiunile cardiovasculare, demenţa, precum şi la boli infecţioase precum Covid-19, toate afecţiuni legate într-un fel de imunitatea noastră2 . Multe boli comune în ţările bogate sunt acum o consecinţă a îmbătrânirii şi, pentru mulţi, infecţia este cea care ne omoară în cele din urmă. Cum şi de ce părăseşte apărarea împotriva bolilor?

Ce este îmbătrânirea?

Se crede că îmbătrânirea este programată de un mecanism prestabilit la diferite specii; ţestoasele Galapagos trăiesc 90 de ani, în timp ce şoarecii trăiesc mai puţin de patru ani. O teorie care explică acest lucru este aceea că speciile care sunt pradă pentru alte animale – şoarecii, de exemplu – investesc mult la începutul vieţii pentru a atinge maturitatea sexuală, în detrimentul supravieţuirii lor pe termen lung. Animalele cu puţini prădători, în schimb, tind să joace un joc biologic lung. Acest lucru este valabil mai ales în cazul speciilor „îngrijitoare” precum noi, unde bunicii contribuie la creşterea copiilor. Conform acestei teorii, îmbătrânirea nu este doar o chestiune de uzură a celulelor şi organelor[A])' ci a evoluat ca urmare a unor compromisuri între capacitatea de a se reproduce şi de a creşte copii şi nepoţi şi aceea de a deveni o povară pentru resursele limitate.

În rândul oamenilor de ştiinţă, se conturează un consens cu privire la ceea ce constituie îmbătrânirea, aşa-numitele *semne distinctive* ca secvenţă de evenimente biologice[3],[4]. În centrul acestui consens se află celula senescentă, care nu se mai poate diviza. Acumularea daunelor duce la o acumulare de astfel de celule care nu mor, ci, pe măsură ce se , provoacă osteoporoză, precum şi declanşarea inflamaţiilor, nu numai a ridurilor pielii. Când suntem tineri, celulele senescente sunt eliminate în mod activ de către sistemul imunitar, dar sistemul de îmbătrânire devine mai puţin capabil să le elimine pe măsură ce acestea proliferează mai târziu în viaţă. Celulele senescente produc o proteină numită PD-L1, care anulează încercările celulelor T de a le ucide.[5] De altfel, şi celulele canceroase tind să exprime PD-L1 pentru a scăpa de celulele T, aşa cum am văzut capitolul anterior, iar terapiile moderne împotriva cancerului bazate pe blocarea PD-L1 ar putea fi utile şi pentru terapia anti-îmbătrânire.(5)

Am putea presupune, de asemenea, că îmbătrânirea este acumulării de mutaţii în ADN şi dovezi că deteriorarea ADN-ului este puternic corelată cu îmbătrânirea.6Împotriva acestei afirmaţii, s-a argumentat că şoarecii experimentali care sunt presăraţi cu mutaţii ADN nu par să îmbătrânească prematur şi, în orice caz, toate mamiferele acumulează aproximativ aceeaşi proporţie de mutaţii în genomul lor în cursul lor de viaţă diferite. Schimbarea tiparelor modificărilor chimice ale ADN-ului, cunoscute sub denumirea de modificări epigenetice, ar putea, de asemenea, să joace un rol în îmbătrânire. Într-adevăr, gradul de metilare a ADN-ului – aşa-numitul „ceas epigenetic” – este un predictor precis al vârstei unei persoane. Scurtarea telomerilor, ruperea progresivă a capetelor cromozomilor la fiecare diviziune celulară, este, de asemenea, asociată cu îmbătrânirea. Putem măsura „vârsta biologică” (spre deosebire de vârsta în ani) cu destulă acurateţe prin combinarea măsurilor de scurtare a telomerilor cu metilarea ADN şi alte caracteristici moleculare.

Un indiciu al implicării directe a genelor în îmbătrânirea biologică este faptul că variantele genetice rare duc îmbătrânirea accelerată, o afecţiune care a inspirat unul dintre personajele lui Dickens din familia Smallweed din *Bleak House.7* De asemenea, unele variante genetice pot prelungi îmbătrânirea la animalele de laborator. Mutanţii unui vierme nematod care trăieşte în sol, *Caenorhabdites elegans,* care trăiesc mult mai mult decât media, pot fi selectaţi în laborator[8]. Mutaţiile unei singure gene, Daf-2, propusă pentru a induce expresia funcţiilor antimicrobiene, pot dubla durata de viaţă a viermelui[9]. Mutaţiile genelor înrudite la musca de fructe *Drosophila* îi prelungesc, de asemenea, durata de viaţă. În acest caz, se poate observa că muştele lâncezesc în vârful unui munte de hrană, într-un tub de sticlă sigilat, în laborator, deoarece, în ciuda tuturor mâncărurilor tentante oferite, muştele mutante consumă mai puţine calorii decât muştele normale, la fel ca viermii

mutanţi, oferind un indiciu conform căruia consumul mai mic de calorii promovează o viaţă lungă şi slabă. În , principala funcţie a familiei de gene Daf-2 este legată de detectarea nutrienţilor.

Mesajul simplu şi profund al acestor experimente este că, prin post, organismele trăiesc mai mult. Dacă acceptăm acest lucru, atunci o modalitate simplă de a prelungi viaţa sănătoasă ar putea fi să mâncăm mai puţin.* Faptul că postul continuu măreşte durata de viaţă a fost confirmat de o serie de studii pe animale de experienţă, deşi cele efectuate pe maimuţele rhesus macaque, care au o durată de viaţă similară cu a noastră, au avut doar efecte modeste. Cu toate acestea, descoperirile au inspirat oamenii să încerce experimentul pe ei înşişi. Este prea devreme pentru a spune dacă această strategie funcţionează pentru toată lumea.

De ce ar trebui să mănânce mai puţin, cunoscută sub numele de restricţie calorică, pentru a promova longevitatea? Care este mecanismul? Jan Hoeijmakers crede că răspunsul ar putea rezulta din studierea modului în care organismul repară ADN-ul[10]. El subliniază faptul că fiecare celulă detectează zilnic sute de mii de rupturi în ADN-ul său. Sute de proteine sunt dedicate reparării daunelor, dar nu toate rupturile pot fi reparate, iar celulele şi ţesuturile devin compromise de-a lungul anilor, deoarece genele nu reuşesc să fie transcrise şi apoi traduse în proteine. Genele variază în lungime, iar genele lungi sunt mai susceptibile de a acumula mutaţii şi rupturi undeva de-a lungul lungimii lor, ceea ce duce la un dezechilibru al proteinelor în raport cu cele din genele scurte.[11] Hoeijmakers propune ca restricţia calorică să metabolismul într-un „mod de supravieţuire”, permiţând repararea ADN-ului, favorizând astfel un echilibru mai echitabil al proteinelor şi, de fapt, îmbunătăţind menţinerea celulelor şi organelor.

Există vreun dezavantaj al postului, în afară de senzaţia de

foame continuă? Un grup de la Mount Sinai, New York, a descoperit că săritul peste mese poate fi, de fapt, dăunător pentru imunitate pe termen scurt. Comparativ cu un grup de şoareci cărora li s-a dat mâncare imediat după , cei care au sărit peste micul dejun în circulaţie mult mai puţine monocite de celule albe din sânge pentru a lupta împotriva infecţiilor după câteva ore, ceea ce a dus la o creştere a inflamaţiei.[12] Monocitele s-au retras în măduva osoasă şi au revenit în sânge atunci când mâncarea a fost reintrodusă, ceea ce a dus la creşterea inflamaţiei. Acest studiu poate pune în lumină motivul pentru care ne putem simţi „înfometaţi” (furioşi atunci când ne este foame), dacă postul declanşează un răspuns la stres în creier, care controlează schimbul de monocite între sânge şi măduva osoasă.

Putem prelungi viaţa Iară post?

Medicamentele care promovează o viaţă veşnică au fost visate încă de când Gilgamesh a fost îndemnat să caute un elixir pe fundul mării, din păcate mâncat de un şarpe înainte de a gusta din el.* O pastilă care să oprească îmbătrânirea, o *pastilă izvorâtoare de tinereţe,* este un vis care a captat imaginaţia. Unele medicamente „anti-îmbătrânire” candidate funcţionează într-o oarecare măsură, cel puţin la şoareci.[13] O modalitate simplă de întinerire a celulelor constă în adăugarea de factori care anulează modificările epigenetice, transformându-le astfel în celule stem, cu alte cuvinte păcălindu-le să o ia de la capăt prin convertirea temporară la starea embrionară.[14] Injectaţi la şoareci, aceşti factori le-au reprogramat celulele şi le-au prelungit longevitatea. Cu toate acestea, suntem departe de a utiliza astfel de tratamente pe oameni şi ne temem că acestea ar putea creşte riscul de cancer[15].

Un medicament popular pentru diabetul de tip 2, metforminul, a ţinut prima pagină a ziarelor atunci când s-a descoperit că provoacă pierderea în greutate şi reduce pofta de mâncare, ceea ce ar putea duce la o viaţă mai lungă.[16] O

clasă emergentă de medicamente care omoară celulele senescente, aşa-numitele senolitice, oferă o abordare logică suplimentară. [17],[18]La şoareci, medicamentele senolitice previn sau reduc majoritatea bolilor legate de vârstă şi sunt acum în curs de testare la om.[19] Alte cercetări sugerează că persoanele cu gene care reduc activitatea maşinii de producere a proteinelor în celule tind să trăiască mai mult. În acest sens, medicamente precum rapamicina, utilizată pentru a preveni respingerea transplanturilor de organe, reglează sistemul imunitar prin reducerea activităţii de sinteză a proteinelor[20] S-a constatat că mica moleculă taurină prelungeşte durata de viaţă la şoarecii de laborator. Şoarecii care au luat taurină nu numai că au trăit mai mult, dar au avut, de asemenea, îmbunătăţiri ale semnelor distinctive ale îmbătrânirii, inclusiv puterea, memoria şi coordonarea[21]. Taurina este abundentă în carnea roşie şi este comercializată ca supliment alimentar; cu toate acestea, mecanismul său de acţiune este neclar, iar beneficiile sale aşteaptă studii efectuate în mod corespunzător. David Sinclair, profesor de genetică la Harvard, este campionul resveratrolului, o substanţă chimică care se găseşte în mod plăcut în vinul roşu şi în ciocolată[22]. Din păcate, lipsesc dovezile concrete privind beneficiile sale, dar Sinclair ar lua resveratrol şi metformin în fiecare dimineaţă, plus alte câteva suplimente, ar practica postul intermitent.

Un om de ştiinţă cu o barbă pe care ZZ Top l-ar admira – Aubrey David Nicholas Jasper de Grey – este coautorul cărţii *Ending Aging* din 2007. Acesta a susţinut că îmbătrânirea se datorează deteriorării cumulative a mitocondriilor, bateriile celulare în formă de romb *. De Grey a propus că o modalitate de a evita bombardarea dăunătoare de către atomi foarte reactivi şi distructivi, numiţi radicali liberi, ar fi păstrarea unei copii de rezervă a mitocondriilor în nucleul celulei, ca şi cum s-ar reîncărca un program de calculator corupt. El a afirmat, de asemenea, că primul om care va atinge vârsta de 1 000 de ani este deja în

viaţă, o persoană la care, în mod paradoxal, foarte puţini vor fi prezenţi. Un mod bizar de a încerca să eviţi inevitabilul este ca, la moartea ta, să-ţi îngheţi capul (costă 80 000 de dolari) sau întregul corp (200 000 de dolari) în azot lichid, în speranţa că tehnologia va avansa suficient pentru a te clona. S-ar putea să găsiţi viaţa veşnică în acest fel, dar *viaţa are problemele ei,* după cum se spune, şi ele nu dispar doar pentru că vă luaţi o vacanţă. De exemplu, s-ar putea vă confruntaţi cu o factură uriaşă atunci când veţi culege sfârşit beneficiile şi, având în vedere că ar putea trece 50 de ani până când veţi fi înviat, numai dobânda ar putea fi paralizantă. O societate care oferă servicii de criogenie, ALCOR, numită după o stea slabă din constelaţia Carul Mare, i-a îngheţat capul lui Laurence Pilgeram, când, potrivit familiei sale, acesta ar fi trebuit să treacă prin experienţa mai costisitoare a corpului întreg: „Nu poţi face o vacă dintr-un hamburger”, ar fi fiul său Kurt. Dacă dăm crezare raportului, a existat o dispută cu privire la neplata plăţilor lunare de asigurare. Avocaţii ambelor părţi îi acordă întreaga lor atenţie[24].

Îmbătrânire sănătoasă şi imunitate

Ce legătură are sistemul imunitar cu aceste încercări de a influenţa durata de viaţă? Ei bine, pentru început, acestea au o valoare redusă dacă nu prevenim bolile care însoţesc îmbătrânirea.25 Sistemul imunitar devine mai puţin eficient odată cu înaintarea în vârstă, un concept numit *senescenţă imunitară.* După ce glanda timus a fost identificată ca fiind esenţială pentru educarea celulelor T, a fost un şoc să aflăm că aceasta scade în dimensiune şi funcţie, începând chiar înainte de a părăsi şcoala. Oricine are peste 65 de ani mai are puţin timus funcţional. În consecinţă, producţia noastră de celule T noi, naive, intră în declin. Diminuarea activităţii celulelor T la vârstnici este uşor de demonstrat în laborator[26], ceea ce conduce la ideea vârstnicii nu sunt capabili să elimine celulele senescente deoarece celulele lor T, pilonul de bază al sistemului imunitar adaptiv, au fost

sabotate.

Staţi puţin, aţi putea spune, nu răspundem la noi infecţii şi vaccinuri chiar şi la vârsta de 80 de ani, deci trebuie să fi rămas ceva timus? Aşa este, dar pe măsură ce îmbătrânim, ne bazăm din ce în ce mai mult pe seturile de celule T de memorie depuse în anii noştri de vârf. Pentru a vizualiza cum funcţionează acest lucru, trebuie să regândim modul în care funcţionează receptorii celulelor T. Iniţial, imunologii au crezut că fiecare celulă T era îndreptată către un singur antigen ţintă, o peptidă specifică. Dar dacă ar fi aşa, un individ nu ar avea cu siguranţă suficiente celule T pentru a vedea toţi antigenii posibili din univers! Un cercetător de la Oxford, Don Mason, a subliniat acest lucru într-o lucrare din 1998, a cărei semnificaţie nu a fost apreciată la momentul respectiv, dar care s-a dovedit a fi previzibilă[27]. Mason a sugerat că celulele T au o reacţie încrucişată; o singură celulă T poate recunoaşte milioane de antigene (ca peptide în moleculele MHC), atâta timp cât nu recunoaşte niciun antigen propriu. Prin urmare, odată ce aveţi o cohortă de celule T cu reacţie încrucişată, multe dintre acestea vor fi utile pentru o mare varietate de antigene provenite de la agenţi patogeni, atât timp cât cele care interacţionează cu sine au fost eliminate. Confirmarea acestei idei a devenit posibilă atunci când laboratoarele au dezvoltat metode de înaltă performanţă pentru a măsura câte peptide sunt recunoscute de receptorii unei singure celule T. Răspunsul este, într-adevăr, de milioane[28]Aşadar, crearea unui set complet de celule T înainte de declinul timusului ar trebui să ne ajute să facem faţă oricărui agent patogen care apare – de ce să ne bazăm pe recruţi brute când putem folosi rezerve călite în luptă?

O altă problemă este că, pe măsură ce celulele T îmbătrânesc, metabolismul lor energetic scade. Tinerii au o mulţime de celule T proaspete, mai degrabă decât cele epuizate sau deja programate, care tind să acumuleze mitocondrii deteriorate. Experimente ingenioase pentru a

demonstra acest lucru au implicat o modificare discretă a unei gene care afectează funcţia mitocondrială, dar numai în celulele T. Şoarecii cu aceste celule T relaxate mor tineri şi suferă de insuficienţă cardiacă, probleme cardiovasculare, epuizare musculară şi declin cognitiv – similar cu al nostru pe măsură ce îmbătrânim – pe lângă susceptibilitatea crescută la infecţii, răspunsul redus la vaccinare şi deficitară a rănilor. Pentru a confirma că celulele T

aceste efecte profunde, fragilitatea şi senescenţa ar putea fi induse prin transferul acestor celule T vechi într-un recipient sănătos.29 Aceste experimente sugerează că am putea fi capabili să ne turbinăm celulele T cu medicamente care stimulează mitocondriile. Într-adevăr, dieta hipocalorică poate funcţiona, cel puţin în parte, prin influenţarea metabolismului celulelor T.

Unii viruşi cronici sunt responsabili de extinderea şi epuizarea clonelor de celule T. Citomegalovirusul (CMV), care codifică zeci de gene dedicate blocării eliminării sale de către sistemul imunitar, este un virus care ocupă o mare parte din lăţimea de bandă imunitară în acest mod. Odată suntem infectaţi, o reacţie imunitară scurtă este urmată de persistenţa pe viaţă a CMV în celulele noastre. Producţia periodică de proteine ale virusului, pe măsură ce acesta se strecoară din celule şi revine în celule, este suficientă pentru a stimula continuu celulele T. În ţările bogate, mai mult de jumătate noi sunt infectaţi cu CMV, în timp ce în ţările mai sărace aproape toţi sunt infectaţi. Majoritatea persoanelor infectate suferă doar de consecinţe uşoare, dar există suspiciunea că CMV ar putea să nu fie atât de benign, deoarece absoarbe atât de multă activitate a celulelor T. [30] Alternativ, CMV ne poate face o favoare prin instalarea unui set avantajos de celule T. Într-adevăr, experimentele cu o versiune pentru şoareci a CMV au arătat că şoarecii mai în vârstă (care aveau versiunea cronică pentru şoareci a infecţiei cu CMV) aveau răspunsuri îmbunătăţite atunci

când erau provocaţi de infecţia cu un organism fără legătură[31]. Majoritatea dintre noi purtăm şi un alt virus persistent, Epstein-Barr, care provoacă mononucleoză şi este legat de unele tipuri de cancer. De asemenea, putem fi purtători de *Varicella zoster,* cauza varicelei. Când suntem tineri, virusul varicelei este ţinut sub control de un sistem imunitar robust, dar la persoanele în vârstă virusul poate apărea din nou, provocând infecţia debilitantă, zona zoster. Nu ştim cu adevărat cât de dăunătoare sau benefice sunt pentru noi aceste virusuri cronice (dar a se vedea mai jos în legătură cu declinul cognitiv).

Pandemia Covid-19 deţine recordul pentru cea mai mare diferenţă în ceea ce priveşte susceptibilitatea tinerilor şi a bătrânilor în faţa oricărei boli. Mai puţin de unul dintr-un milion de sugari infectaţi cu SARS-CoV-2 moare, comparativ cu unul din şase la persoanele de peste optzeci de ani. Motivele care stau la baza acestei diferenţe de vârstă şi motivul pentru care boala pare să fie mai severă la persoanele cu obezitate, diabet, hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare sunt enigmatice. Cu toate acestea, un studiu amplu a constatat că persoanele care au dezvoltat Covid-19 sever aveau o vârstă biologică cu zece până la paisprezece ani mai mare decât vârsta lor cronologică.32 Prin urmare, este posibil ca severitatea crescută atât la persoanele în vârstă, cât şi la pacienţii cu alte afecţiuni să se datoreze faptului că au sisteme imunitare mai vechi.

Nu doar celulele T scad odată cu vârsta. Macrofagele, celulele lui Metchnikoff care adună resturile, sunt de asemenea implicate, dar, în mod paradoxal, nu din cauza lipsei lor de activitate. Dimpotrivă, pe măsură ce îmbătrânesc, macrofagele nu reuşesc să se oprească, devin prea vorace şi se înfundă cu celule moarte şi muribunde, precum şi cu particule de grăsime care înfundă vasele de sânge, ducând la ateroscleroză. Punctele de ramificare ale arterelor sunt predispuse în special la acumularea de agregate de grăsime, declanşând inflamaţii şi prinzând

macrofagele, care devin mai degrabă parte a problemei decât a soluţiei. Deşeurile înfundă vasele şi împiedică vindecarea rănilor, crescând riscul de infecţie.

Căutarea mecanismelor care să explice modul în care senescenţa imunitară şi inflamaţia ne fac mai vulnerabili la infecţii este veche. Élie Metchnikoff, descoperitorul macrofagelor, nu a fost interesat să-şi abandoneze studiile odată cu înaintarea în vârstă, realizând că „cu cât ne apropiem mai mult de moarte, cu preţuim mai mult viaţa” [33]. Unul dintre primii susţinători ai ideii că îmbătrânirea este un rezultat direct al infecţiilor, el credea că acestea pot fi vindecate şi că durata normală de viaţă ar depăşi o sută de ani dacă am rămâne fără boli – o viziune foarte modernă. Ideile sale au fost preluate de presă, cu care a dezvoltat o relaţie similară cu cea a unei personalităţi media actuale. The *New York Times* l-a numit „apostolul optimismului”. El a propus ca îmbătrânirea să fie favorizată de toxinele din intestinul gros, produse reziduale provenite de la bacterii care au efecte nocive asupra organismului. Inspirat de regula conform căreia animalele mari trăiesc mai mult decât cele mici (remarcată de Aristotel), Metchnikoff a formulat o idee contrară, şi anume că, cu cât colonul este mai lung, cu atât viaţa este mai

scurtă. Pentru a atenua efectele toxinelor din intestin, el a devenit un germofob notoriu, nu a mâncat nimic crud şi şi-a filtrat băuturile. Cu toate acestea, el a considerat că consumul de lapte acru şi iaurt (despre care s-a stabilit mult mai târziu că conţine *Lactobacillus* benefic) ar reduce ceea ce el considera a fi efectele nocive ale bacteriilor din murdăria alimentelor crude. Influenţa sa a fost atât de mare încât, după prelegerea sa ţinută în faţa Societăţii agricultorilor francezi din Paris, la 8 iunie 1904, vânzările de tablete şi pudre din culturi de *Lactobacillus* au luat amploare în întreaga Europă şi în SUA. Întrebaţi orice centenar cărui fapt îi datorează norocul său şi, de obicei, răspunsul se rezumă la mâncare sau băutură, deşi puţini ar

fi menţionat iaurtul viu până acum aproximativ un deceniu. A fost nevoie de o sută de ani pentru ca lui Metchnikoff să i se justifice beneficiile *Lactobacillus,* deşi a avut dreptate din motive greşite. A murit la 15 iulie 1916, la vârsta de şaptezeci şi unu de ani. Suspiciunea că intestinul afectează imunitatea nu este cu siguranţă nouă, dar a trebuit să aşteptăm un secol pentru a realiza efectele profunde ale microbiomului. Unele experimente arată că şoarecii tineri, fără germeni, îmbătrânesc mai repede în anumite moduri atunci când mănâncă excrementele şoarecilor bătrâni. (Acest lucru nu este dificil de organizat – o vor face de bună voie dacă sunt puşi împreună într-o cuşcă). Invers, şoarecii bătrâni beneficiază de fecalele celor mai tineri.34

Fie că scăderea imunităţii se datorează celulelor T, macrofagelor sau altor mecanisme, efectul este cunoscut sub denumirea colocvială *de inflamare.* Sistemul imunitar declanşează citokine inflamatorii precum TNF şi IL- 6 atunci când nu există nicio infecţie evidentă – cheia de contact a fost oprită, dar motorul să ticăie. În loc să fie utilă, inflamaţia cronică acţionează ca o perdea de fum, făcând vaccinurile mai puţin eficiente şi favorizând afecţiunile cardiovasculare, neurodegenerative, autoimune, osoase şi metabolice.

Un lucru simplu pe care îl putem face pentru a evita declinul imunitar odată cu înaintarea în vârstă este mersul pe bicicletă. Conform profesorului Janet Lord, director al Institutului de inflamaţie şi îmbătrânire din cadrul Universităţii din Birmingham, 84 de bărbaţi şi 41 de femei cu vârste cuprinse între 55 şi 79 de ani care practică regulat ciclismul au prezentat semne reduse de senescenţă imunitară[35]. Producţia lor de noi celule T de către timus a fost mai apropiată de cea a tinerilor de 20 de ani, iar alte semne de declin imunitar au fost limitate. Desigur, nu doar mersul pe bicicletă oferă aceste beneficii, ci orice tip de exerciţiu obişnuit. Într-un alt studiu, bărbaţii în vârstă care au menţinut un nivel rezonabil de activitate fizică timp de

aproximativ douăzeci şi cinci de ani au produs mai mulţi anticorpi după vaccinarea împotriva gripei decât cei cu un stil de viaţă mai sedentar. Aceste constatări confirmă faptul că scăderea imunităţii pe măsură ce îmbătrânim nu este inevitabilă.36 Faptul că exerciţiile fizice ne fac bine nu este o noutate, desigur, deşi majoritatea dintre noi preferă să se urce în maşină în loc să urmeze sfatul lui Hipocrate din 400 î.Hr. conform căruia mersul pe jos este cel mai bun medicament.

De activitatea fizică ne îmbunătăţeşte imunitatea? Ştim că muşchii scheletici activi produc citokine antiinflamatorii şi că această protecţie se pierde atunci când devenim inactivi. De asemenea, după cum am menţionat anterior, fluxul limfatic depinde de mişcare: un bun motiv pentru pacienţii spitalizaţi să se ridice din patul de spital imediat după operaţie. Efectele oricărei activităţi naturale, cum ar fi somnul sau mâncatul, sunt însă confundate de multe alte variabile. Cunoaştem cu toţii câţiva pensionari sănătoşi care susţin nu au făcut niciodată mişcare, precum şi tineri de 20 de ani care în sala de gimnastică şi se îmbolnăvesc – prea multă activitate şi sistemul imunitar poate fi lipsit de energie. Cu toate acestea, compararea unor serii mari de vârstnici activi cu colegii lor sedentari relevă beneficii măsurabile în ceea ce priveşte imunitatea înnăscută şi adaptivă. Popularitatea ciclismului, a alergărilor în parcuri şi a maratoanelor arată că mulţi dintre noi iau în serios exerciţiul fizic, iar unii medici luminaţi îl prescriu pentru sănătate în general, pe lângă sfaturi alimentaţia sănătoasă, în loc să se bazeze pe soluţii farmacologice.

Demenţa

Orice beneficii de prelungire a vieţii care pot veni din medicamente, menţinerea în formă fizică sau post poate fi anulată în mod crud de apariţia demenţei. Acest lucru este din ce în ce mai îngrijorător pentru până la o treime dintre

persoanele în vârstă şi acestora. Dar speranţa că sistemul imunitar poate veni în ajutor, pe măsură ce descoperim interconexiunile dintre imunitate şi degenerarea creierului odată cu înaintarea în vârstă.

Studiile genetice au identificat variante ale genelor sistemului imunitar care cresc riscul de boală Alzheimer, iar unele dintre aceste gene codifică proteine care ar putea fi vizate de medicamente terapeutice sau anticorpi monoclonali. O proteină din creier care se află în centrul atenţiei pentru cauza declinului cognitiv este p-amiloidul, care formează depozite mari şi lipicioase de resturi celulare numite plăci. O altă proteină, tau, formează fibre răsucite numite încurcături neurofibrilare. Depunerea de p-amiloid are loc cu zeci de ani înainte de apariţia simptomelor. Este posibil să nu cauzeze declinul cognitiv în sine, dar poate grăbi încâlcirea tau, implicând ambele molecule în agregare şi boală. Întrucât vaccinarea poate distruge şi elimina organismele infecţioase, poate fi utilizată şi pentru a curăţa resturile? Pentru a testa acest lucru, şoarecii care exprimau gene umane pentru p-amiloid şi tau, pentru a imita boala Alzheimer, au fost vaccinaţi împotriva acestor proteine. Şoarecii au produs anticorpi care au redus dimensiunea proteinelor încâlcite37 şi au prezentat mai puţine simptome comparativ cu şoarecii nevaccinaţi.

Mai degrabă decât vaccinarea, injectarea directă de anticorpi monoclonali sa dovedit a fi eficientă în studiile clinice în eliminarea depozitelor de pamiloid. Aceste medicamente par să încetinească declinul cognitiv al pacienţilor, mai ales dacă aceştia sunt trataţi la un stadiu incipient al evoluţiei bolii lor. Titlurile ziarelor anunţă aceste descoperiri drept un „punct de cotitură” în tratarea bolii Alzheimer, însă efectul redus al anticorpilor trebuie pus în balanţă cu efectele adverse ale tratamentului la unii pacienţi şi cu rentabilitatea acestuia[38].

O parte din degenerare se poate datora unei acumulări

excesive a unui anumit tip de celule T care furnizează interferon, conducând la un lanţ de evenimente distructive şi inflamatorii şi la pierderea conectivităţii dintre neuroni.[39]În mod ciudat, acest efect patologic cu vârsta poate reflecta o inadaptare a unui fenomen important de la începutul vieţii, în care conexiunile dintre neuroni sunt eliminate sau măsură ce învăţăm. [40]Aceste constatări sugerează că am putea fi capabili să interferăm cu degenerarea legată de vârstă prin crearea de medicamente care împiedică accesul moleculelor inflamatorii precum interferonul în creier. Mai multe informaţii în acest sens în capitolul 21.

Viruşii sunt implicaţi în neurodegenerare? La majoritatea dintre noi, răni labiale cauzate de infecţia cu virusul herpes sunt doar o iritaţie, dar virusul herpes simplex-l (HSV-1) are o latură mai întunecată. Uneori, acesta ajunge la creier provocând o formă de encefalită, iar unii cercetători sugerează că acest lucru ar putea duce la boala Alzheimer.41,[42]De asemenea, virusul Epstein-Barr şi alţi viruşi primesc atenţie pentru rolul lor potenţial în demenţă. Infecţia şoarecilor cu citomegalovirus, de exemplu, accelerează declinul cognitiv. Acest lucru poate fi urmărit la celulele T care accesează zona creierului numită hipocampus, care este asociată cu memoria şi învăţarea, ceea ce sugerează că medicamentele antivirale sau antiinflamatorii pot oferi terapii utile.

Boala Parkinson este o afecţiune tulburătoare cauzată de pierderea neuronilor într-o parte a creierului mijlociu, ceea ce duce la pierderea dopaminei, o substanţă chimică vitală pentru controlul mişcărilor corpului, printre multe alte funcţii. Unele variante genetice ale genelor MHC tind să fie mai răspândite la pacienţi, sugerând că sistemul imunitar joacă un rol în boală.[43] Celulele cerebrale afectate conţin depozite ale unei proteine alterate numită alfa-sinucleină, care declanşează un răspuns imun din partea celulelor T care este mai puternic la pacienţii cu Parkinson, contribuind

posibil la moartea neuronilor şi la agravarea simptomelor. ([44]) Această afecţiune devastatoare este dificil de studiat în laborator, dar şoarecii modificaţi genetic cărora le lipsesc neuronii producători de dopamină oferă un model experimental în care efectele sistemului imunitar pot fi urmărite în această boală.[45]

În sfârşit, microbiomul nostru afectează afecţiunile neurologice prin efectele asupra sistemului imunitar? Intestinul şi creierul comunică între ele, nu numai prin neuroni şi hormoni, ci şi prin sistemul imunitar, astfel încât compoziţia microbilor din intestin ar putea avea consecinţe asupra multor afecţiuni, de la encefalomielita mialgică (ME), tulburări neurologice şi durere cronică, până la îmbătrânirea însăşi.[46] sănătăţii neuronale prin intermediul autostrăzii de comunicare intestin-creier este un domeniu de cercetare în curs de dezvoltare[47],[48] precum o caracteristică importantă a medicinei ayurvedice, practicată în India de mii de ani[49]. De fapt, transplanturile de microbiotă fecală au fost utilizate în medicina chineză încă din secolul al IV-lea, când supa galbenă *(sic)* era utilizată pentru tratarea intoxicaţiilor alimentare, iar în prezent aceste transplanturi devin un tratament standard pentru infecţiile *cu C. dificile.* Terapia modernă este administrată într-un mod plăcut la gust, sub formă capsule.[46]Pe măsură ce îmbătrânim, există diferenţe între sexe în ceea ce priveşte susceptibilitatea la majoritatea bolilor cronice.[1] Autismul, ADHD, schizofrenia cu debut precoce şi boala Parkinson sunt mai frecvente la bărbaţi, în timp ce femeile tind să sufere mai mult de anxietate, depresie, anorexie nervoasă, boala Alzheimer şi scleroză multiplă. O explicaţie a acestui fapt este că diferenţele de sex influenţează complexitatea şi diversitatea microbilor intestinali şi, invers, microbii intestinali influenţează producţia hormonilor steroizi sexuali, dar nu există încă dovezi concrete care să susţină această idee.

Soldaţii bătrâni nu mor niciodată, memoria lor

trăieşte.[f]Acesta ar putea fi un epitaf potrivit pentru imunitate, chiar dacă memoria imunologică se estompează în cele din urmă în noi toţi. Dacă putem găsi o modalitate de întinerire a imunităţii, cine ştie cât de mult am putea trăi. După cum vom vedea în capitolul 17, este dificil să depăşim natura şi este posibil nu putem merge mai departe în îmbunătăţirea imunităţii noastre, odată ce am trecut de prima tinereţe.

* Conform *Poor RichardS Almanack,* în 1737, Benjamin Franklin era înaintea timpului său când spunea: „Pentru a-ţi prelungi viaţa, redu-ţi mesele”.

* Epopeea lui Gilgamesh (2150-1400 î.Hr.) în Mesopotamia.

* fdeea că deteriorarea cumulativă a celulelor se datorează unor atomi instabili numiţi radicali liberi a fost propusă în 1956 de Denham Harman.

1

Interesant este faptul că femelele din multe specii sunt mai rezistente la infecţii decât lor, dar sunt, de asemenea, mai susceptibile de a suferi de autoimunitate.

f De fapt, versul din vechiul cântec folcloric este: „Soldaţii bătrâni nu mor niciodată, ei pur şi simplu „.

Tactici inovatoare

Dobândirea de noi genuri de apărare

De-a lungul evoluţiei, sistemul nostru imunitar nu a stat pe loc. Unele gene care ne-au consolidat apărarea imunitară au fost dobândite prin transfer de la alte specii, inclusiv gene de rezistenţă de la alţi hominizi, cum ar fi neanderthalienii. Deoarece au o importanţă critică în lupta împotriva bolilor, genele MHC inovează prin schimbul de fragmente de

secvenţă pentru a-şi maximiza diversitatea, cu scopul de a rămâne cu un pas înaintea microbilor infecţioşi.

Microbii au un avantaj faţă de alte specii prin faptul că pot suferi mutaţii rapide, depăşind astfel apărarea imunitară. Speciile gazdă, noi, au reacţionat la aceste ameninţări de-a lungul evoluţiei. Unele versiuni ale genelor de rezistenţă le-am dobândit de la alte specii, iar altele, cum ar fi genele MHC, au mecanisme care asigură o mare diversitate în cadrul populaţiei, prezentând astfel bariere multiple pentru răspândirea unui agent patogen. Aici vom analiza mai întâi modul în care virusurile obţin un avantaj prin captarea genelor, înainte de a arăta şi strămoşii noştri au procedat la fel.

Viruşii fură gene

Până în urmă cu câteva decenii, perspectiva schimbului de secvenţe de acizi nucleici între organisme a stârnit puţin interes în rândul publicului larg. Înainte de anii 1980, secvenţierea unei singure proteine era o realizare majoră, iar principala bază de date publică conţinea secvenţele a numai 310 proteine unice. Un entuziast întreprinzător din California, pe nume impropriu Russ Doolittle, şi-a creat propria bază de date modestă, colectând orice secvenţe noi din literatura ştiinţifică. El a furnizat cu generozitate baza sa de date altora, inclusiv lui Mike Waterfieldcercetător la un institut de cercetare a cancerului din Londra, prin trimiterea unei casete prin poştă. Când Waterfield a comparat ultima sa secvenţă, a unei proteine numite factor de creştere derivat din trombocite (PDGF), cu cele din baza de date a lui Doolittle, a fost uimit să găsească o potrivire aproape perfectă cu o genă dintr-un virus al maimuţelor care provoacă tumori – virusul sarcomului simian. Implicaţiile au fost imediat evidente: virusul îşi însusise o secvenţă legată de o genă de primate pentru creşterii celulare. În loc să se chinuie să inventeze un nou factor de creştere, virusul a capturat pur şi simplu o versiune a

gazdei şi a pentru a face celulele pe care le locuieşte să crească necontrolat. Waterfield ştia că era doar o chestiune de timp până când şi alte laboratoare vor face aceeaşi conexiune. De fapt, un laborator american tocmai publicase o lucrare în *Science,* cea mai importantă revistă americană, privind secvenţa PDGF, dar nu observase încă corespondenţa. El a redactat o lucrare privind descoperirea, înainte de a pleca pe insula grecească Rodos pentru o vacanţă planificată în prealabil.

Între timp, Doolittle, relaxându-se într-o sâmbătă dimineaţa, a introdus secvenţa PDGF americană în baza sa de date şi a observat imediat potrivirea. S-a gândit: „Mă întreb dacă mai ştie cineva acest lucru?” Le-a spus colaboratorilor săi americani despre descoperirea sa şi a început să scrie pentru revista *Science.* S-a întâmplat să aibă loc o conferinţă importantă în San Francisco, iar unul dintre membrii echipei de secvenţiere a proteinelor l-a întrebat pe Doolittle dacă nu l-ar deranja să menţioneze descoperirea la reuniune. Foarte generos, Doolittle a fost de acord, fără să anticipeze entuziasmul frenetic al presei după prezentarea în faţa unui auditoriu plin. Faptul că o secvenţă scurtă de litere de pe o bucată de hârtie era aproape identică cu o altă secvenţă scurtă pare acum atât de banal, însă pentru cercetătorii de la acea vreme era la fel de important ca traducerea pietrei Rosetta. Unul dintre colaboratorii lui Waterfield a fost prezent la întâlnirea de la San Francisco. Acesta a sunat imediat la laboratorul din Londra pentru a i se spune că Waterfield se afla pe o plajă din Grecia. O telegramă a fost trimisă în mod corespunzător, iar laboratorul a primit instrucţiuni să trimită proiectul de lucrare aflat pe biroul lui Waterfield la *Nature,* rivalul britanic al revistei *Science.* Cu mari aşteptări, cele două lucrări au apărut la o săptămână distanţă. Defunctul *News of the World,* un ziar renumit pentru poveştile sale extravagante, publicat titlul: „Cancer Jab on the Way”.

De fapt, acum ne dăm seama că natura este plină de exemple de organisme care dobândesc secvenţe noi de acid nucleic. S-a vorbit mult despre ingineria genetică şi despre transferul artificial de gene între plante şi animale, însă transferul de gene are loc în mod natural, chiar şi între specii care nu au nicio legătură între ele. De exemplu, bacteria *Agobacterium tumefaciens,* o bacterie de sol inteligentă, transferă o parte din ADN-ul său în plante printr-o rană minusculă.2 Genele bacteriei instruiesc apoi planta să producă hormoni care determină o creştere asemănătoare unei tumori, cunoscută sub numele de bilă, o fabrică care produce opine, o sursă importantă de azot de care bacteria are nevoie pentru a se dezvolta. Mai aproape de noi, baza rearanjării genelor imunoglobulinelor, fundamentul răspunsului imun adaptiv, care ne permite să producem trilioane de anticorpi diferiţi, s-a datorat achiziţionării genelor RAG de la o altă specie la unul dintre strămoşii noştri cu peste 500 de milioane de ani în urmă (a se vedea capitolul 6).

În momentul în care mulţi viruşi au fost secvenţiaţi, este clar că aceştia sunt
deosebit de pricepuţi în a fura gene de la gazdele lor şi a le folosi în beneficiul lor. Genele sunt software-ul vieţii. Prin însuşirea unei noi
secvenţe de acid nucleic, o singură şi invizibilă particulă de virus îşi poate răspândi influenţa în întreaga lume. Pe lângă faptul că preiau gene pentru a face celulele să crească mai repede, unii viruşi le colectează pentru a le folosi ca un fel de camuflaj pentru a scăpa de imunitate. Viruşii de mari dimensiuni sunt împrumutători prolifici; viruşii herpetici, cei care provoacă , şi viruşii pox, cum ar fi virusul responsabil pentru variolă, au cataloage extinse de gene ale gazdei care blochează apărarea imunitară a gazdei la fiecare pas, majoritatea fiind modificate în beneficiul virusului. O moleculă produsă de mai mulţi viruşi, inclusiv de virusul SIDA HIV, este remodelată pornind de la o proteină a gazdei

numită CD59, care în mod normal protejează celulele de atacul complementului. Virusul încorporează în mod inteligent CD59 în propriul înveliş, astfel de atac. Virusurile herpetice produc, de asemenea, receptori care întorc anticorpii cu susul în jos în raport cu suprafaţa celulară, împiedicându-i să cureţe celulele infectate. Funcţiile interferonului şi ale citokinelor sunt favorite pentru subminarea de către virusurile pox. Un truc preferat al citomegalovirusului este utilizarea genelor furate pentru a elabora versiuni ale proteinelor MHC ale gazdei, care induc celulele ucigaşe ale gazdei în inactivitate. Cei mai mulţi dintre noi suntem infectaţi cu aceşti viruşi de mari dimensiuni, care sunt experţi în a se ascunde de sistemul imunitar. Una dintre consecinţele neactivării sistemului nostru imunitar este că, în general, ne fac puţin rău şi sunt tolerate.

Un elev de liceu poate acum să caute câteva secunde, cu ajutorul unui telefon inteligent, într-o bază de date publică de miliarde de secvenţe. Legea lui Moore prevede că puterea de procesare a calculatoarelor se dublează la fiecare doi ani. Începând cu anii 1980numărul de secvenţe proteice cunoscute s-a dublat şi mai rapid – la fiecare optsprezece luni – deoarece a devenit banală deducerea secvenţei unei proteine din secvenţa ADN a genei sale. În puţin peste treizeci de ani, am progresat de la cele 310 secvenţe proteice din baza de date a lui Doolittle la aproape un miliard. Am putea lua orice organism, de exemplu o furnică, şi să-i comparăm secvenţa ADN cu cea a oricărui alt organism. Doar 20 % dintre gene ar avea o secvenţă unică şi aproximativ 33 % ar fi în mod evident legate de genele umane, dezvăluind provenienţa noastră comună3. Pe măsură ce se răspândesc, secvenţele ADN evoluează precum limbile, cuvinte noi fiind create rar, iar cele vechi fiind modificate treptat în diferite culturi, uneori schimbându-şi sensul, la fel cum lingvistica zahărului este dulce în orice limbă: *sheqer* (albaneză), *Zucker* (austriacă), *suiker* (Belgia), *sukara* (C. Africa), *azukar* (Spania), *sucaro*

(Mali), *zucchero* (Italia). Relaţiile evolutive dintre gene sunt asemenea cuvintelor ale căror derivate pot fi urmărite, formând ierarhii, cu cât ramurile ierarhiei sunt mai apropiate, cu atât familiile lingvistice sunt mai apropiate. Genele se transformă la o rată stabilită în timp, astfel încât relaţiile de secvenţă pot fi utilizate pentru a calibra un ceas evolutiv precis. Unele gene împrumutate, cum ar fi versiunea PDGF virusului sarcomului simian, pot să nu se încadreze perfect în pedigree-ul lor, în acelaşi mod în care cuvinte „dungaree”, „shampoo” şi „pyjamas” sunt cuvinte împrumutate în engleză, de origine hindi (primele două) şi urdu (ultima).

Şi noi am furat gene

La fel cum viruşii au deturnat unele dintre genele noastre, pe parcursul evoluţiei noastre am încorporat unele dintre genele lor în ADN-ul nostru. Cromozomii noştri sunt presăraţi cu gene provenite de la viruşi antici, unele în beneficiul nostru. Evoluţia vertebratelor are loc într-un ritm de broască ţestoasă în comparaţie cu cel al viruşilor, dar a fost accelerată prin capturarea şi îmblânzirea ocazională a unora dintre secvenţele lor utile. De exemplu, o genă capturată de la un retrovirus (un virus al cărui genom se integrează în genomul gazdei sale) a furnizat oamenilor şi maimuţelor o funcţie esenţială pentru formarea placentei, care hrăneşte copilul nenăscut şi îl protejează de sistemul imunitar al mamei. Gena şi proteina pe care o codifică, syncytin, permit fuziunea celulelor pentru a forma conglomerate mari în timpul dezvoltării placentei. Într-adevăr, aproximativ 5 % din genomul nostru este preluat de la retrovirusuri, iar placenta este un loc favorabil pentru exprimarea secvenţelor acestora, în ceea ce se numeşte *domesticirea moleculară* .4

Ce îi împiedică pe viruşi să ne domine celulele prin încorporarea ADN-ului lor în genomul nostru scopuri proprii şi perpetue? În majoritatea cazurilor, genele retrovirale nou

integrate sunt reduse la tăcere de un complex de proteine umane cunoscut sub acronimul HUSH. Acest lucru ridică întrebarea cum distinge HUSH ADN-ul „non-self' al retrovirusului de ADN-ul „self” uman. Se pare că porţiunile de secvenţă necodificatoare care întrerup regiunile care codifică proteine ale genelor umane, numite introni, împiedică reducerea la tăcere de către HUSH. Genele retrovirale, în schimb, nu conţin, de obicei, introni, astfel încât acestea sunt ţinte pentru reducerea la tăcere de către HUSH.[5]

Mai recent în evoluţie, unele dintre genele noastre provin de la foarte strâns înrudite. După unele calcule, evoluţia umană s-a separat de cea a neanderthalienilor în urmă cu aproximativ 700.000 de ani. Un grup diferit de oameni arhaici, denisovenii, s-au despărţit la rândul lor de neanderthalieni în urmă cu aproximativ 500.000 de ani. Ambii hominizi sunt consideraţi în mod tradiţional ca specii separate de *Homo sapiens.* O specie este definită ca un grup de organisme strâns înrudite, asemănătoare între ele, care sunt de obicei capabile să se încrucişeze pentru a produce descendenţi fertili. Dovezi recente indică faptul că oamenii au interacţionat cu neanderthalienii timp de mii de ani şi s-au împerecheat cu aceştia sau cel puţin cu unele specii ancestrale umane intermediare, cum ar fi *H. bodensis.6* A fost mai mult decât o aventură de o noapte – trebuie să fi crescut familii hibride de-a lungul generaţiilor, chiar dacă manierele socrilor erau departe de a fi impecabile.

Termenul biologic pentru capturarea versiunilor genelor din specii înrudite şi menţinerea lor este *introgresiune.* Ceea ce se întâmplă de fapt, la prima întâlnire, este că copiii sunt hibrizi şi conţin un set complet de gene de Neanderthal sau Denisovan pe un set de cromozomi. În timp, împerecherea repetată cu o singură specie, cum ar fi oamenii, diluează contribuţia hominizilor antici, dar genele utile, cele cu un avantaj selectiv, pot fi menţinute, în special dacă sunt avantajoase pentru supravieţuire.

Există puţine diferenţe între genomul uman şi cel al omului de Neanderthal, dar diferenţele subtile pe care le găsim sunt revelatoare. Multe dintre variantele genetice importante pe care le-am dobândit de la neanderthalieni şi denisovani funcţionează în sistemul imunitar, inclusiv genele receptorilor Toll-like şi variantele genei MHC, care controlează calitatea şi cantitatea răspunsurilor imunitare.[8],[9]Am dobândit, de asemenea, un impuls imunitar printr-o versiune denisovană a genei TNFAIP3, care reglează răspunsul imunitar.[7] În trecutul nostru îndepărtat a avut loc o acaparare de terenuri care a dat impuls imunităţii noastre. *Homo sapiens* a ieşit din Africa acum 300 000 de ani, într-o perioadă în care neanderthalienii trăiau deja în Eurasia de aproximativ 100 000 de ani. Europenii şi asiaticii actuali au până la 4 % ADN de Neanderthal. Africanii au, în general, mult mai puţin de 1 %. Nu este clar de unde au dobândit africanii aceste gene, deoarece neanderthalienii au trăit departe de ei, dar o posibilitate este ca ele să provină de la oameni care s-au întors din Eurasia în Africa după ce au colectat genele. Prin compararea geografică a distribuţiei secvenţelor ADN antice şi moderne, împreună cu unele cercetări genetice, putem găsi indicii cu privire la modul în care unele gene au fost importante pentru modularea răspunsurilor imunitare pe măsură ce oamenii s-au mutat în medii diferite. Am luat gene de la oamenii arhaici şi luat mijloacele de întreţinere, iar acum a rămas doar unul dintre noi, *sapiens, înţelepţi.*

Povestea secvenţierii ADN-ului uman antic a început în 2008, când Svante Paabo, de la Institutul Max Planck de Antropologie Evolutivă din Leipzig, a reuşit să extragă ADN din oase de Neanderthal. Paabo a reuşit, de asemenea, să obţină o secvenţă dintr-un fragment dintr-un os de deget din munţii Altai din Siberia. Ceea ce se credea a fi un specimen vechi de 30.000-50.000 de ani, de la un alt neanderthal, s-a dovedit a fi de la un denisovan. În ciuda noţiunii pline de farmec de la Hollywood de înviere a dinozaurilor din ADN vechi, în realitate, acest lucru este puţin probabil să fie

posibil, deoarece ADN-ul vechi de peste 1,5 milioane de ani ar fi prea degradat. ADN-ul umanoizilor de acum mai puţin de 100 000 de ani este, de asemenea, rupt în fragmente minuscule, dar acestea rămân suficient de mari pentru a putea fi interpretate prin metodele moderne de analiză paralelă masivă a secvenţelor. Modul în care se realizează acest lucru este următorul. Imaginaţi-vă că rupeţi toate cele 32 640 de pagini ale *Enciclopediei* Britannica* în mici, fiecare doar câteva cuvinte, apoi pierdeţi cea mai mare parte a lor. Asamblarea textului ar fi imposibilă, chiar şi pentru pasionaţii de puzzle-uri. Acum imaginaţi-vă că rupeţi 100 000 de *copii identice* ale enciclopediei în fragmente aleatorii de câteva cuvinte şi că pierdeţi din nou multe. Introduceţi toate aceste şiruri de cuvinte în computer şi, după un timp, cuvintele ar putea fi asamblate în fraze numite *contigs.* Fragmentele care se suprapun împreună produc o secvenţă de consens, deoarece rupturile sunt între grupuri diferite de cuvinte. De exemplu, comparând sute fragmente aleatorii : the quick br/uick brown f/wn fox jumped ove/d over th/he laz/e lazy dog for their commonality, *the quick brown fox jumped over the lazy dog* could be assembled and even distinguished from *the lazy dog jumped over the quick brown fox,* if that occurred elsewhere în the text. Dezvoltarea secvenţierii ADN a fost atât de rapidă, încât ceea ce dura săptămâni în anii 1980 poate fi realizat acum în câteva secunde de calculatoarele moderne, pe măsură ce miliarde fragmente scurte sunt introduse în asamblare. La fel ca partea din faţă a casetei puzzle, este util să se aibă la îndemână o copie a secvenţei complete ca referinţă, astfel încât orice secvenţă bacteriană recognoscibilă, care contaminează inevitabil eşantionul, să poată fi aruncată. Cele mai recente maşini de secvenţiere, o minune a nanoingineriei, pot fi conectate la un laptop. ADN-ul este trecut prin porii unui microdispozitiv, câte un fir de ADN pe fiecare por în . Pe măsură ce firul avansează, curentul se modifică pe măsură ce bazele G, A, T şi C trec în diferite combinaţii, iar secvenţa este citită electronic. Şi,

după cum s-a explicat mai sus, întrucât sunt citite mai multe mii de copii ale secvenţei care se suprapun, orice eroare este eliminată pe parcursul numeroaselor iteraţii.*

variaţiei MHC

Când Peter Parham, profesor de biologie structurală la Stanford, a intervievat o nouă cercetătoare postdoctorală pentru laboratorul său, Lisbeth Guethlein, s-a întâmplat ca aceasta să menţioneze că are o genă MHC rară, HLA-B73. El i-a oferit un loc de muncă şi, înainte ca ea să plece de la interviu, a întrebat-o dacă îi poate lua o mostră de sânge. Parham a fost fascinat de HLA-B73 de când a secvenţiat-o pentru prima dată în 1993. Moleculele HLA sunt foarte variabile de la un individ la altul, după cum am discutat în capitolul 8, dar HLA-B73 este *afara scalei* ; arată mai degrabă ca o genă de cimpanzeu sau de gorilă care s-a *paraşutat* în oameni.

Explicaţia probabilă, pe baza datelor fragmentare, este că a fost introdusă de la o specie veche de hominizi, cel mai probabil un denisovan la unul dintre strămoşii lui Lisbeth, cu mult timp în urmă. Când echipa lui Parham a cercetat mai amănunţit, a găsit alte versiuni ale genelor la denisovani şi neanderthalieni care erau rare în Africa, dar comune în Europa şi Asia, sugerând că au apărut populaţia umană după ce am migrat din Africa. Analiza atentă a multor versiuni ale genelor MHC de către această echipă sugerează că peste 50 % la europeni, 80 % la asiatici şi 95 % la Papua Noua Guinee sunt variante ale genelor MHC de origine arhaică. Dovada directă este, desigur, dificil obţinut, dar, dacă este corectă, explicaţia probabilă este că, întrucât neanderthalienii şi denisovanii au părăsit Africa cu 100 000 de ani înaintea oamenilor moderni, sistemul lor imunitar a avut timp să se adapteze la bolile pe care le-au întâlnit. Când am noi, *Homo sapiens,* în loc să ne mai ia încă 100 000 de ani să ne adaptăm, am luat-o pe scurtătură şi am achiziţionat câteva versiuni testate de la aceste rude: un pic de cunoaştere locală merge foarte .8 Deoarece moleculele MHC sunt esenţiale pentru rezistenţa la boli, acestea erau

candidaţii principali pentru jefuire.

După cum se explică în capitolul 8, variantele noi ale genelor MHC au un avantaj selectiv. Într-o populaţie mică, variaţia MHC este limitată. Studiind populaţiile izolate din America de Sud, cercetătorii au descoperit cum ar putea fi maximizată variaţia genelor MHC. Între 30 000 şi 12 000 de ani în urmă, Asia şi America au fost conectate printr-un terestru. Primii amerindieni au profitat probabil de scăderea nivelului mării pentru a se deplasa, în trei valuri de populaţie, din Asia în Canada, fie în bărci, fie pe jos, traversând un teritoriu numit Beringia. Apoi s-au răspândit spre sud, dea lungul coastei Pacificului, până în America de Sud. Este posibil ca alţii să fi urmat o rută maritimă directă peste Pacific[9]. Dovezile arheologice sunt fragmentare, însă secvenţierea ADN-ului a demonstrat în mod convingător o relaţie puternică între genomul est-asiaticilor şi al nativilor americani. Acest lucru este valabil pentru cel mai vechi schelet uman intact din punct de vedere genetic din Americi, datat cu aproximativ 13 000 de ani în urmă şi găsit în peşteri subacvatice din Peninsula Yucatan. Scheletul este al unei fete, numită Naia, după numele nimfei apelor din mitologia greacă. Alte descoperiri arată că populaţia fondatoare, din care făcea parte ea, s-a desprins din Asia în urmă cu peste 30.000 de ani. Avem tendinţa de a ne gândi la greutăţile colonizării Americilor dintr-o perspectivă europeană; traversarea Munţilor Stâncoşi spre vest într-o căruţă acoperită, pentru a ajunge în cele din urmă pe terenul luxuriant al Californiei. Dar călătoria pe care au făcut-o primii colonişti, acum zeci de mii de ani, ar fi fost infinit mai dificilă. Mulţi trebuie să fi murit pe drum, iar populaţiile indigene din nord şi din sud ar putea descinde din mai puţin de o sută de supravieţuitori. Având în vedere că variaţia genelor MHC în cadrul populaţiei este importantă pentru rezistenţa la infecţii, cum a reuşit acest număr de indivizi să supravieţuiască bolii?

Pentru a răspunde la această întrebare, cercetătorii au

analizat secvenţele MHC ale populaţiilor indigene din întreaga Americă, de la Waorani, Kaingang şi Guarani din America de Sud la Zuni din nord. Ei au constatat , într-adevăr, Lumea Nouă a fost iniţial colonizată de pionieri care aveau secvenţe similare cu cele ale unor populaţii din Asia. Deoarece populaţiile migratoare erau atât de mici, acestea erau dezavantajate în ceea ce priveşte cantitatea de variaţie MHC pe care o transportau între ele, ceea ce le făcea mai vulnerabile la infecţiile letale. Se pare că soluţia biologică a fost de a crea noi variante printr-un proces de amestecare şi potrivire a secvenţelor disponibile pentru a le rearanja în noi combinaţii (la fel trăgând de mânerul unui aparat de sloturi, se amestecă simbolurile preexistente în diferite combinaţii). 10,”

Răspândirea bolilor, adaptarea şi MHC

Deşi populaţiile mici şi izolate pot avea o variaţie genetică limitată, ele au avantajul că sunt disociate de bolile infecţioase a căror răspândire depinde de contactul de la persoană la persoană. Variola, de exemplu, nu s-ar fi răspândit prin intermediul populaţiilor dispersate din America, chiar dacă virusul ar fi fost prezent înainte de sosirea europenilor (nu există nicio dovadă că ar fi fost). Variola major, cauza variolei, pare să fi evoluat în jurul secolului al VlII-lea şi să se fi răspândit lent în Asia, Africa şi Europa prin intermediul rutelor comerciale. Timp de câteva sute de ani, boala trebuie să fi avut un rezervor doar pe trei continente. Când Cortes a invadat Mexicul, virusul a făcut ravagii printre populaţiile indigene care se adunau. În cele din urmă, boala a până la 90 % nativii nord-americani. Populaţiile izolate din Lumea Nouă aveau puţine şanse, deoarece lipsa expunerii lor anterioare la variante ale virusului însemna că nu avuseseră ocazia să dezvolte anticorpi. Poate, de asemenea, din punct de vedere genetic, nu aveau gama de gene MHC prezente pe alte continente. Este foarte probabil ca europenii să fi exportat rujeolă, ciumă pneumonică şi gripă, precum variolă.

Este posibil să se identifice genele supravieţuitorilor care au conferit rezistenţă la aceste boli? Dintre cele 5 000 de gene umane care par să fie supuse unei presiuni selective puternice pentru diversificare, peste 300 sunt legate de sistemul imunitar. Genele MHC au jucat probabil un rol major, având în vedere variabilitatea lor extremă şi funcţia lor răspuns la boli. S-au înregistrat unele diferenţe între tipurile MHC ale populaţiilor indigene şi cele provenite din alte părţi, ceea ce este compatibil cu un proces de selecţie.12 Un studiu a examinat coloniştii olandezi care au migrat în Surinam şi care s-au confruntat cu febra galbenă şi febra tifoidă. Şaizeci la sută au murit din cauza bolii. Supravieţuitorii păreau să aibă profiluri genetice imunitare diferite în comparaţie cu populaţiile olandeze din care proveneau[13].

Mişcarea globală pe scară largă a oamenilor în lumea noastră modernă a creat un experiment uriaş al naturii care abia începem să ne confruntăm, în încercarea de a înţelege baza genetică a supravieţuirii în epidemii.

Între timp, unul dintre cele mai mari beneficii pe care ni le-a oferit secvenţierea ADN este aprecierea faptului că suntem cu toţii strâns înrudiţi, că facem parte din aceeaşi familie extinsă.

* Pentru cei născuţi după Google şi Wikipedia: informaţiile erau stocate în cărţi mari.

* Este dezolant să ne amintim că progresul în cercetare se face adesea prin mari salturi tehnologice, mai degrabă decât prin experimente atente şi gândire profundă. La un moment , secvenţa genomului uman a furnizat o listă de părţi ale unei fiinţe umane. Acumprovocarea mult, mult mai dificilă este de a determina modul în care aceste părţi se potrivesc pentru a face un om.

Tactici diferite

Imunologie comparată

Diferitele specii rezolvă rezistenţa la boli într-o varietate de moduri diferite. Putem învăţa despre imunitate studiind alte specii.

De-a lungul istoriei noastre, ne-am considerat specia superioară, culmea vieţii pe Pământ, însă microbii umili ne vor depăşi pe termen lung. Pentru a supravieţui, fiecare specie vie, indiferent cât de mică sau nesemnificativă, a trebuit să rezolve problema apărării, a concurenţei şi a exploatării altora, în propriul său mod sofisticat. Ceea ce am descoperit a permis realizarea unor progrese esenţiale în tehnologie.

Apărarea în bacterii

Au bacteriile un sistem imunitar? Într-un fel. Ele sunt predispuse la infectarea de către viruşi numiţi bacteriofagi sau, pe scurt, fagi*, probabil cele mai abundente fiinţe vii de pe planeta noastră. La fel ca viruşii care ne infectează, fagii îşi injectează ADN-ul în prada lor pentru a se înmulţi. Bacteriile nu se dau pur şi simplu la o parte – au o tactică de apărare vicleană. Ele recunosc orice secvenţă de ADN care nu este proprie. Acest sistem, identificat în anii 1950, a dus la descoperirea enzimelor de restricţie, care au fost esenţiale pentru inventarea clonării ADN şi a biologiei moleculare moderne. Aceste enzime protejează bacteriile prin scindarea oricărui ADN primit în secvenţe specifice numite situsuri de restricţie. Destul de des, aceste situri sunt secvenţe palindromice, cu alte cuvinte se citesc la fel înainte şi înapoi. Au fost identificate peste 3 500 de enzime de restricţie diferite, dintre care majoritatea au o secvenţă

unică de clivare. De exemplu, una dintre primele descoperite, EcoR1, recunoaşte secvenţa GAATTC. Secvenţa celuilalt lanţ complementar, citit în direcţia opusă, este, de asemenea, GAATTC, deoarece G se împerechează cu C şi A se împerechează cu T. EcoR1 face o tăiere eşalonată, lăsând patru nucleotide libere, ceea ce este convenabil pentru noi, deoarece este ADN-ul gata să se împerecheze cu omologii de pe un alt fragment sau cerc de ADN, tăiat cu aceeaşi enzimă.

_—G – A – A – T – T – C

-—C – T – T – A – A – G-

După tratamentul cu EcoRl:

-—G A – A – T – T – C---------

-—C – T – T – A – A G ----

Bacteriile care produc enzime de restricţie se asigură că orice astfel de situsuri din propriul ADN sunt modificate chimic prin metilare, ceea ce le împiedică să fie recunoscute şi scindate. Orice fag primit este distrus dacă are situsuri goale, neprotejate de această alterare subtilă.

Unele bacterii dispun de un sistem şi mai interesant de recunoaştere a sinelui faţă de non-self, care implică o formă memorie diferită de cea a sistemului nostru imunitar adaptiv avansat. CRISPR-Cas9 a ajuns pe prima pagină a ziarelor pentru că oferă un mijloc de „editare” sau reparare a genelor defecte la om. CRISPR reprezintă un grup de secvenţe scurte de ADN din genomul bacteriilor (acronimul *înseamnă clustered regularly interspaced shortpalindromie repeats),* pe care bacteriile le-au capturat de la fagii invadatori pentru a le stoca ca bibliotecă de referinţă în propriul ADN. Bacteriile fac copii ARN ale acestor secvenţe care se lipesc în mod specific de invadatorului în cazul în care acesta apare din nou, iar enzima Cas9 desparte apoi

ADN-ul legat de ARN. Practic, bacteriile deţin o listă neagră de invadatori ca referinţă a incursiunilor anterioare. Atunci când se divid, ele transmit mai departe biblioteca, ca un set de coduri de bare, pentru a fi recunoscute de descendenţii lor. Viruşii sunt însă creaturi viclene şi ripostează cu propriul lor sistem apărare. Un fag care atacă bacteria holeră, de exemplu, are propria sa bibliotecă de secvenţe ADN care se potrivesc cu secvenţele ADN CRISPR ale gazdei sale. Fagul utilizează sistemul CRISPR ca o contramăsură, pentru a ataca genele virusului care atacă gazda sa.l Ca mulţi viruşi, acesta a preluat de la gazda sa un truc gata făcut şi l-a transformat într-un avantaj.

Pentru a exploata CRISPR în laborator, producem un ARN „ghid” care vizează o anumită secvenţă genomul pe care intenţionăm să îl modificăm. Apoi îi adăugăm un fragment personalizat de ADN cu modificarea secvenţei dorite, care poate fi o singură literă a codului. Mecanismele de reparare ale celulei încorporează apoi noua secvenţă în genom. CRISPR- Cas9 este un instrument incredibil de util pentru modificarea genelor la pacienţii umani. Acesta promite o modalitate de reparare a genelor defecte care cauzează boli precum fibroza chistică sau celulelor falciforme. Dar există preocupări etice atunci când vine vorba de modificarea genomului uman. Modificările aduse celulelor somatice*, de exemplu pentru a scuti plămânii unui individ de fibroză chistică, sunt acceptabile deoarece nu sunt transmise generaţiei următoare. Însă modificările care afectează spermatozoizii sau ovulele din linia germinală sunt o altă problemă. Unii susţin că modificarea liniei germinale pentru a vindeca anumite afecţiuni genetice grave pentru generaţiile viitoare ar trebui să fie permisă, dar cum rămâne cu modificarea altor caracteristici la comandă, cum ar fi înălţimea, culoarea ochilor sau inteligenţa?[2] În prezent, ingineria liniei germinale umane este considerată neetică şi este ilegală în peste şaptezeci de ţări.[3] Într-adevăr, un om de ştiinţă chinez, He Jiankui, a fost condamnat la trei ani de închisoare pentru lucru.[4]

Nemulţumite de aceste sisteme de apărare, se pare că bacteriile au dezvoltat multe altele[5]. Ştim acest lucru deoarece, având capacitatea de a secvenţia ADN-ul a mii de bacterii, am constatat că acestea tind să grupeze genele de apărare în „insule de ADN” pe care, în cadrul cercetărilor noastre, le extragem în căutare de comori. Pentru a afla ce fac genele, le introducem în bacterii de laborator, cum ar fi *E. coli,* a căuta modificări ale funcţiei lor. Arsenale de noi sisteme de apărare au fost descoperite în acest fel. Explorarea genomurilor în acest mod arată că nu ducem lipsă de noi moduri de apărare şi de instrumente moleculare pe care le putem exploata. Şi cu cât căutăm mai mult, oriunde în viaţă, cu atât găsim mai multă varietate.

Imunitatea nevertebratelor

„Mănâncă aici – 50 de milioane de muşte nu se pot înşela” era o glumă pe afişul unui restaurant în anii 1930, iar versiuni ale meme-ului sunt încă populare. Muştele şi gândacii de bălegar mănâncă la propriu fecale, lucru pe care ni se pare greu de imaginat. îmbolnăvi cu dieta unei muşte obişnuite, aşa că de ce nu se îmbolnăvesc şi ele? Organismul de bază pentru studiul geneticii, al dezvoltării şi, mai recent, al imunităţii, este umila muscă a fructelor, *Drosophila,* iar capacitatea noastră de a manipula ADN-ul acestei muşte a condus la înţelegerea evoluţiei imunităţii în multe specii.

Drosophila sunt peste tot, dar de obicei trec neobservate. În timp ce scriu, câteva dintre aceste creaturi minuscule se învârt în jurul unei jumătăţi de lămâie de pe blatul din bucătăria mea, deşi ele tânjesc după drojdia de pe fruct, nu după fructul în sine. încă din 1920, Hermann Muller a câştigat Premiul Nobel pentru că a demonstrat că razele X provoacă mutaţii *la Drosophila*. Muştele iradiate aveau un aspect normal, dar urmaşii lor prezentau defecte ascunse, ceea ce a condus la conştientizarea potenţialului nociv al radiaţiilor pentru noi. (Universitatea Cambridge se

mândreşte cu peste treizeci de laboratoare care studiază muştele şi chiar cu un „club” al muştelor din Cambridge. Unul dintre motivele pentru care *Drosophila* este un model excelent pentru genetică este faptul că femelele depun până la 100 de ouă pe zi timp de 20 de zile, iar embrionii au nevoie de doar 10 zile pentru a se transforma în adulţi fertili. De asemenea, cromozomii lor sunt simpli şi dispunem de instrumentele genetice necesare pentru a face din orice genă o ţintă uşoară pentru manipulare. Muştele sunt uşor de anesteziat şi pot fi examinate cu un microscop de mică putere, folosind pensula unui copil pentru a scoate în evidenţă diferite mutante. Geneticienii muştei, care sunt foarte creativi, au o tradiţie în a inventa nume amuzante pentru mutanţi, cum ar fi: *groucho* (peri în plus în ochi, după Groucho Marx); *arici* (embrioni cu peri în plus) şi *arici sonic* (înrudit cu ariciul); *indy* (nu sunt mort încă), care trăieşte puţin mai mult decât majoritatea; *Ken şi Barbie* (fără organe genitale externe vizibile); şi *cheap date* (foarte sensibil la alcool). Ecranele lor genetice pentru mutanţi sunt relevante pentru noi. Un screening pentru genele care afectează boala Alzheimer, de exemplu, presupune examinarea ochilor multifaţetaţi ai insectelor atunci când cantităţi mari de proteine amiloide umane sunt exprimate greşit.

A fost nevoie de ceva timp pentru ca sistemul imunitar al muştelor să fie identificat. Având în vedere că sunt atât de mici şi au o durată de viaţă atât de scurtă, cercetătorii au crezut iniţial că muştele nu au nevoie de apărare imunitară. Într-adevăr, tipul nostru de imunitate adaptivă (capacitatea de a produce anticorpi şi memorie imună) funcţionează doar la vertebrate, adică la 5% dintre animale, iar nevertebratele, inclusiv insectele, păianjenii, viermii se bazează pe sistemul imunitar înnăscut (discutat în capitolul 4). Având în vedere regimul alimentar al muştelor, acestea trebuie să fie deosebit de rezistente la infecţiile bacteriene. La fel ca noi, ele menţin un microbiom intestinal şi pun în aplicare mecanisme puternice pentru a reduce infecţia[6].

Bacteriile injectate printr-un ac de calibru mic în abdomenul muştelor sunt consumate de macrofage, rana se sigilează printrun proces de coagulare a sângelui şi sunt activate unele proteine ale complementului. Aceste răspunsuri imediate sunt urmate de sinteza unor peptide antimicrobiene puternice, numite defensine, care, asemenea unui detergent, ucid bacteriile prin dizolvarea membranelor lor exterioare. Aceste peptide sunt produse de corpul adipos al muştelor, care este aproximativ echivalent cu ficatul nostru. Un milion de molecule de peptide sunt necesare pentru a ucide o bacterie, dar sunt produse suficiente pentru a fi eficiente împotriva majorităţii infecţiilor.

Muştele au, de asemenea, celule fagocitare care înghit bacteriile. Organismele pluricelulare au evoluat în urmă cu aproximativ un miliard de ani, ajungând la creaturi atât de diverse precum bureţii şi elefanţii. Dar, deşi rudenia lor este atât de îndepărtată în timp, toate aceste organisme au un fel de celule fagocitare, care mănâncă insecte, care, în mod evident, s-au dezvoltat devreme în evoluţie, aproximativ în acelaşi timp cu evoluţia organismelor pluricelulare. Alte mecanisme de apărare ale insectelor nu au un echivalent direct în imunitatea umană, dar sunt recunoscute din alte motive. De exemplu, *Drosophila* foloseşte melanina, pigmentul din pielea noastră care dă culoarea părului şi a pielii, pentru o funcţie complet diferită: încapsularea agenţilor patogeni la locul rănii.7

Două căi metabolice produc defensine la muşte. În mod remarcabil, aceste căi sunt similare cu unele din imunitatea înnăscută umană care semnalează „pericolul” şi iniţiază inflamaţia. Acestea sunt sistemele care recunosc
1 5 5 5
PAMP de la ciuperci, bacterii şi viruşi, menţionate în capitolul 4. Toll, de exemplu, se leagă de PAMP-uri şi se află în fruntea uneia dintre căile care duc la producerea de defensină la muşte. Într-adevăr, receptorii umani sunt

similari cu Toll *din Drosophila* şi sunt denumiţi în onoarea sa receptori Tolllike sau TLR. Cealaltă cale, calea imunodeficienţei (sau IMD) la muşte, este similară cu un alt iniţiator major al inflamaţiei, factorul de necroză tumorală (TNF), ţinta medicamentelor cu anticorpi monoclonali pentru prevenirea inflamaţiei în artrita reumatoidă. Calea inflamaţiei declanşate de TNF are

5 5 5

două ramuri *la Drosophila* : o ramură duce la inflamaţie, iar alta o opreşte, probabil ca un mecanism de feedback, odată ce inflamaţia nu mai este necesară. În loc să vizeze TNF, poate că în viitor medicamentele mai inteligente ar putea opri selectiv ramura care duce la inflamaţie. Descoperirea componentelor acestor căi la muşte a însemnat că a fost apoi uşor să se analizeze bazele de date ADN pentru a găsi corespondenţe şi a descoperi gene înrudite în alte specii. Gene similare pot fi identificate peste tot în biologie, indicând că această cale metabolică este veche.

Un alt organism model de laborator pe care l-am abordat anterior este *C. elegans,* un vierme nematod care se găseşte de obicei în sol sau în compost în putrefacţie, deşi este atât de mic, de aproximativ 1 mm, probabil nu observat niciodată.8 Această creatură minusculă are mai multe avantaje pentru geneticieni: se dezvoltă de la ou la adult în doar trei zile, are o durată de viaţă de trei săptămâni, iar un singur părinte hermafrodit poate produce 300 de urmaşi identici genetic. Fiecare individ adult cuprinde exact 959 de celule, fiecare dintre acestea putând fi identificată şi urmărită la microscop pe măsură ce viermele transparent se dezvoltă dintr-un ou fertilizat, crescut într-un vas cu bacterii *E. coli. C. elegans* blochează infecţiile virale producând o moleculă de ARN „antisens” complementară ARN-ului „sens” produs de virusuri. Degradarea ARN-ului viral este indusă prin împerecherea acizilor nucleici.

Viermii *C. elegans* mănâncă bacterii, deci trebuie să le deosebească pe cele nutritive de agenţii patogeni

dăunători. Noi nu avem nicio problemă în a le spune copiilor noştri ce alimente îi vor îmbolnăvi şi se pare că aceşti viermi minusculi au, de asemenea, o strategie pentru a-şi informa descendenţii cu privire la organismele periculoase. Pentru a descoperi acest lucru, cercetătorii au hrănit viermii cu alimente cu diferite componente ale bacteriilor dăunătoare[9]. În mod remarcabil, ei au descoperit că o moleculă mică de ARN din bacterie, numită P11, care nu este în sine dăunătoare, trece din intestinul viermilor la ouăle şi sperma acestora şi, ulterior, la un neuron care controlează comportamentul de evitare. Mai mult, prezenţa sa în celulele reproductive face ca şi generaţiile următoare să evite bacteriile dăunătoare. Într-un fel, acest vierme face ceea ce facem noi pentru a identifica bacteriile periculoase prin verificarea elegantă a secvenţelor, fără a ridica o pipetă.

Păsări şi peşti

La fel ca muştele, vulturii au diete pe care noi le-am găsi dezgustătoare. De ce nu se îmbolnăvesc? Pur şi simplu, au stomacuri puternice! Se pare că îşi tolerează meniurile dificile în parte datorită tractului gastrointestinal alarmant de acid, cu o microbiotă diversă dominată de bacterii care ar fi patogene pentru majoritatea vertebratelor[10]. De fapt, beneficiază de pe urma bacteriilor care descompun cadavrele pe care le consumă şi sunt extrem de tolerante la toxinele bacteriene.

Multe alte specii nu sunt atât de pretenţioase ca noi în ceea ce priveşte alimentaţia lor. Poate că au sisteme imunitare superioare, dar pot exista explicaţii mai simple. De exemplu, tractul digestiv al multor carnivore este scurt şi neted, astfel încât alimentele petrec foarte puţin timp în mucoasă, unde bacteriile trebuie să se pentru a avea timp să se dividă în număr suficient. Avem stomacuri extrem de sensibile şi solicităm inspectorilor să ne verifice restaurantele pentru cel mai mic semn de infestare. Din

biroul meu, pot vedea mierle care beau apă murdară dintr-o baltă, în timp ce mulţi dintre noi cumpărăm apă în sticle de plastic, în credinţa greşită că este mai pură decât cea la robinet.

Deşi evoluţia păsărilor şi a mamiferelor a divergent cu peste 200 de milioane de ani în urmă, principalele componente ale sistemelor lor imunitare sunt similare. Găinile sunt probabil cele mai studiate păsări, pentru genetica lor, imunitatea lor şi virusurile canceroase. În plus, ouăle oferă o modalitate de producere a vaccinului antigripal, ceea ce este convenabil, dar uneori problematic, deoarece, atunci când este crescut în ouă, virusul poate suferi mutaţii. În prezent, în lume există aproximativ zece găini pentru fiecare dintre noi. S-ar putea spune că, din punct de vedere biologic, găinile au mai mult succes decât noi, deşi depinde cum definiţi succesul. Puiul domestic din farfuriile noastre este un derivat al păsărilor roşii din junglă, dar nu aţi confunda unul dintre acestea cu un pui de carne, care trăieşte doar câteva săptămâni şi are o masă de cinci ori mai mare.

Apărătorii bunăstării animalelor denunţă creşterea în masă „eficientă” a păsărilor pentru industria cărnii de pui. Îngrijorătoare este şi starea sănătăţii lor imunitare. Ca şi alte animale domestice, puii de crescătorie au fost crescuţi pentru a maximiza profitul. Lipsa diversităţii face ca puii să fie mai vulnerabili la răspândirea rapidă a bolilor, aşa cum demonstrează problema eliminării a milioane de păsări atunci când gripa, creând un rezervor masiv de virus. De asemenea, în unele ţări, predominanţa infecţiei cu *Salmonella* la puii de carne necesită spălarea lor cu clor[12].

Un animal mai neobişnuit utilizat pentru studierea imunităţii este peştele zebră, numit astfel datorită dungilor orizontale ale corpului. Aceşti peşti mici de apă dulce împart aproximativ 70% din genele lor cu noi, dar, la fel ca *C. elegans,* se reproduc rapid (la fiecare 10 zile) şi produc

până la 300 de ouă odată. Unele mişcări şi reacţii ale celulelor din cadrul embrionului de peşte zebră pot fi vizualizate direct la microscop, deoarece acesta este practic transparent optic. Lalita Ramakrishnan de la Laboratorul de biologie moleculară din Cambridge foloseşte peştele zebră pentru a studia tuberculoza. Staţi puţin – peştii nu au plămâni, aşa? Este adevărat, dar suferă de infecţie cu micobacterii, aceeaşi familie de bacterii care provoacă tuberculoza la om. Această boală merită mai multă atenţie în zilele noastre, deoarece, în 2012, s-au înregistrat 8,6 milioane de cazuri de tuberculoză activă la nivel mondial – dintre care jumătate de milion rezistente la medicamente – şi a fost cauza a 1,3 milioane de decese. Sistemul imunitar al peştelui zebră, atunci când este infectat cu micobacterii, reacţionează într- un mod similar cu al nostru – bacteriile sunt , agregate, într-o structură celulară numită granulom. După cum s-a menţionat în capitolul 5, s-a presupus că granuloamele sunt încercarea noastră de a confina bacteriile pe care nu le-am putut distruge, dar lucrări recente sugerează că poate bacteriile pot induce ele însele granuloame pentru a-şi promova creşterea şi diseminarea, făcându-ne să tuşim[13].

Ne place să credem că sistemul nostru imunitar, cu capacitatea sa de a rearanja genele pentru a produce anticorpi, este „avansat”. La vertebratele cu maxilare ca noi, diversificarea genelor a fost anunţată de capturarea genelor RAG, aşa cum am discutat anterior. Prin urmare, a fost o surpriză să constatăm că speciile *primitive,* cum ar fi lampredele fără fălci şi hagfish, au rezolvat în mod independent şi într-un mod diferit problema producerii de secvenţe proteice diverse dintr-un grup limitat de gene. Aceste specii produc un set de receptori variabili pentru antigene asamblând o genă din casete de sute de fragmente variabile donatoare, care sunt apoi combinate şi copiate în tulpina principală pentru a obţine ceea ce se numeşte diversitate combinatorie[14]. Acest asamblare patchwork are ca rezultat un repertoriu final de peste 10^{14}unităţi,

comparabil ca număr cu diversitatea imunoglobulinelor umane. Mecanismul pare să fi evoluat complet independent de sistemul nostru, deoarece implică un proces cunoscut *sub* numele de *conversie genică.*

Urmăriţi orice documentar despre vieţuitoarele din ocean şi veţi fi mereu
5 1 5 5 5
uimiţi de varietatea formelor şi a adaptărilor. Cercetătorii au fost surprinşi să descopere că umilului cod de Atlantic îi lipsesc genele pentru MHC clasa II şi CD4, cu alte cuvinte o parte din maşinăria standard a celulelor T helper.[15] Dacă am pierde această capacitate, nu am rezista prea mult, deoarece nu am fi capabili să rezistăm infecţiilor. Compensarea pentru această pierdere pare să fie expansiunea genelor MHC de clasă I şi dependenţa de imunitatea înnăscută. Aceste creaturi de adâncime au dezvoltat o formă unică de parazitism sexual pentru reproducere, în care masculul micuţ se agaţă de corpul gigantic al femelei şi este asimilat lent de aceasta, inclusiv testiculele sale care sunt apoi folosite pentru a genera urmaşi. Secvenţierea ADN-ului a dezvăluit motivul pentru care femelele nu resping ţesutul străin al masculului: efectiv, aceşti peşti nu au un sistem imunitar adaptiv, inclusiv gene MHC şi gene RAG pentru rearanjarea genelor anticorpilor.

Imunitatea plantelor

Niciunul dintre noi nu ar fi aici dacă nu ar fi fost plantele, însă cercetarea în domeniul imunităţii plantelor a fost subfinanţată timp de multe decenii. Generaţiile viitoare se vor întreba de ce am fost atât de îngăduitori în ceea ce priveşte bolile plantelor, în condiţiile în care suntem complet dependenţi de plante pentru hrană, medicamente şi multe altele pentru bunăstarea noastră.

La fel ca cea mai mare parte a regnului animal, plantele se

bazează pe imunitatea înnăscută. Nu există celule imunitare circulante, nu există anticorpi, dar au unele caracteristici comune cu noi. Ele au sute de receptori diferiţi de recunoaştere a modelelor, înrudiţi cu receptorii Toll din insecte şi oameni, afişaţi pe suprafaţa celulelor lor, pentru a recunoaşte ciupercile, bacteriile şi viruşii. În interiorul celulelor plantelor există molecule care recunosc acizii nucleici primiţi de la agenţii patogeni. Atunci când sunt ameninţate, plantele produc substanţe chimice care otrăvesc agenţii patogeni şi au adaptări fizice pentru apărare, cum ar fi cuticulele şi pereţii celulari mai groşi. De asemenea, plantele dispun de mecanisme-cheie pentru a se apăra împotriva agenţilor patogeni prin reducerea la tăcere a genelor lor printr-un proces numit interferenţă ARN. 17

Plantele şi unele insecte, cum ar fi albinele, au un alt truc inteligent în comun: sunt capabile să îşi pregătească urmaşii pentru provocările cu care s-au confruntat ei înşişi[18]. (Noi facem acest lucru într-o limitată, deoarece o parte din anticorpii mamei traversează placenta folosind un receptor special adaptat, receptorul Fc neonatal şi alţi anticorpi sunt transferaţi în laptele , iar anumite păsări şi peşti depozitează anticorpi în ouă). Ceea ce este remarcabil în ceea ce priveşte stimularea imunităţii la plante este faptul că aceasta stimulează nu numai generaţia următoare, ci şi generaţia următoare. În mod similar, activitatea antimicrobiană a puietului de bondar este stimulată de factorii transferaţi în ou. Nivelul de stimulare transgeneraţională depinde de nivelul de ameninţare sau de numărul de ori în care planta-mamă sau albina este expusă ameninţării. Acest lucru are sens, deoarece activarea sistemului imunitar al oricărei specii, inclusiv al nostru, pune presiune pe resursele de speriat. În consecinţă, plantele pregătite împotriva anumitor ameninţări au un randament redus în absenţa ameninţării sau sunt mai vulnerabile la alte tipuri de ameninţări, deci există un compromis. În mod similar, la albine, protecţia are un preţ: dacă mama a fost expusă unui agent patogen bacterian, o

anumită cale biochimică este declanşată în detrimentul alteia, iar urmaşii sunt apoi mai sensibili la atacul unor paraziţi precum tripanosomii. Nu este clar modul în care memoria imună înnăscută este transmisă prin generaţii. Modificările secvenţei genomului sunt excluse, astfel încât pare mai probabil ca mecanismele epigenetice să fie în acţiune, modificând chimic genele, prin mecanisme precum metilarea sau modificarea proteinelor care decorează ADN-ul, numite histone.
Rolul aspirinei în imunitatea plantelor a fost stabilit în 1979, când Raymond White de la Rothamsted Research[1] a descoperit că injecţiile cu aspirină împiedicau multiplicarea virusului mozaicului tutunului[19]. Nivelurile de acid salicilic cresc în majoritatea plantelor atunci când acestea sunt infectate, deoarece acesta se leagă de o serie de proteine pentru a semnala o schimbare în activitatea lor. Odată infectate, plantele au alte semnale *de chemare la arme,* dar acidul salicilic este multifuncţional şi are alte roluri în plante, în afară de răspunsul imunitar.

Ce legătură are acest lucru cu noi? Ei bine, aspirina acţionează la om prin blocarea activităţii proteinelor numite ciclooxigenaze, care produc prostaglandine, compusi asemănători hormonilor care, la rândul lor, induc inflamaţia[1] Consumăm 100 de miliarde de comprimate de aspirină pe an – ceea ce înseamnă o mulţime de dureri de cap. Se apreciază din ce în ce mai mult faptul că, la fel ca în plante, acidul salicilic are alte ţinte la om[20] Este o coincidenţă faptul că hormonul vegetal acidul salicilic are efecte atât la plante, cât şi la om? Multe animale, inclusiv noi însine, plante şi suntem expusi în mod regulat la acid salicilic. Utilizarea salciei ca analgezic este cunoscută de mii de ani, iar Hipocrate a prescris scoarţă de salcie în urmă cu 2 500 de ani, cu mult înainte ca societăţile farmaceutice să se apuce de acest lucru. O idee interesantă este aceea că substanţa chimică din dieta animalelor care mănâncă plante a condus în timp la evoluţia receptorilor ţintă în noi, ca un fel de medicament „natural”. Cu alte

cuvinte, în speciile noastre strămosesti îndepărtate, a evoluat o moleculă receptoare, concepută pentru a răspunde la ceva din natură. Este posibil ca unele animale să fi evitat să găsească salcie pe care să o mestece, deoarece par să fi evoluat pentru a produce singure acid salicilic20.

Atunci când vă vedeţi pisica mâncând iarbă în grădină, s-ar putea să fie cu un scop diferit, deoarece iarba nu are acid salicilic. O teorie este că este Alka-Seltzer-ul naturii, ajutând la digestie sau, alternativ, inducând vărsături pentru a îndepărta paraziţii.

Mama mea era o adeptă a aspirinei cu mult înainte ca o doză zilnică mică să fie recomandată pentru a preveni atacurile de cord, accidentele vasculare cerebrale şi cancerul. Ea punea comprimatele în apa dintr-o vază cu flori tăiate şi, ca un copil mic, mă întrebam dacă plantele suferă de dureri de cap.

Ingredientul activ, acidul salicilic, îşi trage numele de la Salix, arborele de salcie, pe care nativii americani îl foloseau ca . Desigur, salcia nu produce medicamentul doar în beneficiul nostru. Un indiciu al rolului său este furnizat de o sursă improbabilă, crinul voodoo gigant, care creşte în mod normal pe insula indoneziană Sumatra[21]. Localnicii îi spun *„bunga bangkaf* sau floarea cadavrului, din cauza mirosului său revoltător. Un exemplar din casa palmierilor din grădina botanică a Universităţii Cambridge înfloreşte doar o dată la câţiva ani. Uneori i se spune „Amorphophallus lily”, dar cum această denumire se traduce prin *„penis deformat”,* vom rămâne la „Voodoo Lily”. Vestea înfloririi sale atrage cozi lungi de admiratori veniţi să simtă mirosul de carne în putrefacţie! Înflorirea de formă ciudată se încălzeşte pe măsură ce devine fertilă, atrăgând muşte mortuare pentru a poleniza florile. Acest radiator botanic necesită o rată de respiraţie la fel de rapidă ca cea a unei păsări colibri în zbor. Chiar înainte de

înflorire, nivelul de acid salicilic din plantă creşte de 100 de ori faţă de nivelul normal pentru a declanşa creşterea necesară a respiraţiei, o observaţie care a stabilit că acidul salicilic este un hormon vegetal, o moleculă de semnalizare.

Există la fel de multe sisteme imunitare ca şi specii, multe moduri de a rezolva probleme de apărare similare. Oricât de interesante ar fi acestea, poate vă întrebaţi de ce cheltuiesc bani pentru cercetarea unei întregi grădini zoologice de creaturi. Răspunsul la această întrebare este că merită să înţelegem alte specii, după cum am văzut din exemplele enzimelor de restricţie şi CRISPR-Cas9 în bacterii. Un alt exemplu poate veni de la ţânţari. Parazitul malariei este transmis oamenilor prin înţepătura ţânţarilor femele care iau o masă de sânge. Pe malul lacului Victoria din Kenya, cercetătorii au descoperit un tip de ciupercă, *Microsporidia,* care trăieşte în intestinele şi organele genitale ale ţânţarilor, unde poate pregăti sistemul imunitar împotriva paraziţilor care provoacă malaria. Această descoperire are potenţialul de a eradica malaria prin eliberarea *în masă* a sporilor microsporidiei pentru a infecta ţânţarii şi a ucide astfel parazitul malariei[22].

Studierea sistemelor de apărare ale altor organisme decât noi înşine ne ajută să învăţăm despre propria noastră imunitate. Iar efectele secundare au fost inestimabile. De exemplu, cercetările de tip „blue-sky” privind enzimele de restricţie şi CRISPR-Cas9 au stimulat progrese interesante în biologie şi sănătate. În capitolul următor vom vedea cât de inteligente sunt organismele în ceea ce priveşte eludarea sistemelor imunitare ale gazdelor lor şi dacă putem învăţa mai multe din trucurile lor.

* Pluralul de fagi este fagi, sau fag, alegeţi.

* „Somatic” se referă la orice celulă din organism, cu excepţia spermatozoizilor şi ovulelor, celulele germinale. Mutaţiile din celulele somatice pot afecta individul, dar nu

sunt transmise urmaşilor.

* Reamintire – PAMP reprezintă un model molecular asociat agenţilor patogeni: molecule comune grupurilor de microbi care sunt esenţiale pentru supravieţuirea lor şi care nu se găsesc în gazdă.

* Fondată în 1843, este cea mai veche instituţie de cercetare agricolă din lume.

t Utilizarea pe termen lung a acidului salicilic provoacă probleme de stomac şi aspirina este o versiune mai plăcută, acidul acetil-salicilic.

1

Alexander Pope, Eseu despre om, Epistola II (1734).

Zbor sub radar

Evasionarea apărării

Microbii şi tumorile folosesc modalităţi creative de a infecta şi de a se sustrage atacului imunitar.

Microbii au caracteristici care le permit să se sustragă mijloacelor de apărare şi care sunt atât de evidente încât tindem să trecem cu vederea, cum ar fi dimensiunea, viteza de replicare şi variaţia. Prin definiţie, microbii sunt suficient de mici pentru a fi invizibili cu ochiul liber. Din moment ce nu suntem conştienţi de prezenţa lor, trebuie să ne bazăm pe indicii vagi, cum ar fi mirosul şi gustul de materie în putrefacţie. Nimeni nu ar fi putut bănui că ei sunt cauza bolilor înainte de 1676, când pionierul microscopist Antonie van Leeuwenhoek a observat micile *animalcule.* Chiar şi cu ceea ce ştim acum, avem tendinţa de a oscila alternativ între a nu bănui contagiunea şi a ne teme ea. Cu cât aflăm mai multe despre modul în care microbii ne infectează şi cum reacţionăm noi, cu atât ar trebui să fim mai capabili să stabilim o relaţie sănătoasă cu inofensivi, ferindu-ne în acelaşi timp de cei dăunători.

Mulţi agenţi patogeni periculoşi exploatează nevoia noastră de interacţiune, iar majoritatea infecţiilor sunt răspândite prin contact fizic sau prin aerosoli. Acum trăim în populaţii atât de dense încât nu putem evita contactul cu străinii şi microbii lor nici dacă am încerca şi, în orice caz, contactul uman este esenţial pentru bunăstarea şi supravieţuirea noastră. 1 Ne place sau nu, s-ar putea să trebuiască să ne obişnuim să purtăm măşti faciale, deoarece apar epidemii respiratorii periculoase precum Covid-19. În mod ironic, cel puţin jumătate dintre delegaţii la o mare conferinţă de imunologie a bolilor la care am participat recent întors

acasă răciţi după ce au călătorit în avioane pline fără măşti, dând mâna şi îmbrăţişând colegi de mult dispăruţi. Ar fi trebuit să ştie mai bine, dar există multe alte circumstanţe ale vieţii moderne în care infecţia este răspândită, inclusiv grădiniţele şi grupurile de joacă pentru copii.

Microbii rezistenţi

Unele bacterii şi ciuperci rezistă încercărilor de eliminare, formând spori care, dacă nu sunt trataţi corespunzător, pot germina şi deteriora conservele alimentare luni sau ani mai târziu. Sporii fungici (mucegai) reprezintă o problemă deosebită în locuinţele umede, deoarece pot provoca probleme respiratorii, reacţii alergice pe piele sau crize de astm. Aceştia pot provoca chiar moartea unei persoane cu un sistem imunitar slăbit. Rezistenţa vieţii microbiene l-a determinat pe controversatul astronom Fred Hoyle să propună că microbii au ajuns pe Pământ ca pasageri pe comete sau meteoriţi şi că prima formă de viaţă a început în spaţiu.2 În acest caz, ar trebui să fie extrem de rezistenţi, dar nu trebuie să fie spori latenţi: cercetătorii au ataşat *Deincococcus radiodurans,* cunoscută şi *sub* numele *de bacteria Conan,* la exteriorul Staţiei Spaţiale Internaţionale, expunând coloniile la temperaturi extreme, presiuni atmosferice şi radiaţii[3]. Faptul că aceste bacterii au supravieţuit acestei încercări timp de trei ani face ca ideea lui Hoyle să fie poate mai puţin absurdă decât au susţinut unii[4].

Un exemplu bizar în care războiul întâlneşte microbiologia sporilor este Operaţiunea Vegetariană, denumită destul de incongruent. În 1942, un plan militar britanic a fost pus la cale pentru a împrăştia în Germania prăjituri din seminţe de în infectate cu spori de antrax[5]. Toxina antraxului perturbă sistemul imunitar, permiţând *Clostridium anthracis* să prolifereze şi să ucidă gazda; aceasta apare în cartea Exodul ca a cincea plagă a Egiptului. Prăjiturile urmau să fie mâncate de vite pentru a provoca o alimentară. A existat

o mică problemă în sensul că vitele ar fi fost mâncate nu numai de nazişti, ci şi de milioane de cetăţeni germani, ceea ce ar fi dus la o pierdere mai mare de vieţi omeneşti. Testele de fezabilitate au fost efectuate pe Gruinard, o insulă nelocuită de pe coasta de vest a Scoţiei. Optzeci de oi au fost transportate pe bărci cu vâsle, iar canistre pline cu spori de antrax au fost trase de mortiere asupra insulei. O capsulă cu spori a fost lansată de un bombardier Wellington. Toate cele şaizeci de oi au murit în câteva zile, iar experimentul a fost declarat un mare succes. Abia după finalizarea acestui exerciţiu s-a realizat că, dacă planul ar fi continuat, insula, ca să nu mai vorbim de oraşele germane, ar fi fost nelocuibilă timp de decenii. Sporii bacterieni sunt extrem de rezistenţi şi supravieţuiesc aproape pe termen nedefinit în absenţa unei surse de hrană şi apă, ceea ce face o provocare dificilă în conservele alimentare. Unele au fost cunoscute ca producând bacterii viabile după extragerea din chihlimbar antic6 şi au fost implicate într-un focar de antrax la renii din Arctica, deoarece carcasele animalelor infectate au fost scoase la iveală de topirea permafrostului[7]. Insula otrăvită a rămas în afara limitelor, dar acest lucru nu i-a împiedicat pe doi turişti, germanul Peter Schultz şi belgianul Paul Dewet, să vâslească pentru un loc de pescuit şi un picnic. La întoarcere, au fost întâmpinaţi de agenţi în echipament EPI care i-au dezbrăcat de haine şi i-au spălat cu dezinfectant. În 1945, proprietarul insulei Gruinard a cerut să i se restituie insula, dar guvernul a în carantină pe o perioadă nedeterminată, sau cel puţin până când a fost decontaminată, după i-a promis că poate cumpăra înapoi pentru cele 500 de lire sterline pe care le-a plătit pentru ea. În 1981, un grup cu numele de cod Operation Dark Harvest a cerut guvernului să decontamineze Gruinard şi, pentru a le sublinia punctul de vedere, saci de pământ luaţi de pe insulă au fost aruncaţi la Porton Down, instituţia militară britanică de luptă împotriva germenilor, precum şi la conferinţa anuală a Partidului Conservator din Blackpool, pentru o bună măsură. Acest lucru a determinat luarea unor

măsuri şi, în 1986, după îndepărtarea stratului superior de sol, au fost aplicate tone de formaldehidă în apă de mare pentru a decontamina solul murdar. Pentru a testa eficienţa, a fost folosită o turmă de oi, ca nişte proverbiali canari de mină de cărbune, şi, spre marea uşurare a tuturor, nicio oaie nu a murit. Gruinard a fost declarat oficial sigur la 24 aprilie 1990 şi a fost revândut proprietarului iniţial pentru suma simbolică convenită. Încă nu a fost inclus ca destinaţie în broşurile de vacanţă.

Paraziţi inteligenţi

Unii microbi sunt pur şi simplu greu de evitat. În desene animate precum *Tom şi Jerry,* ca şi în viaţa reală, pisicile sunt obsedate de urmărirea şoarecilor, iar un parazit numit *Toxoplasma* exploatează acest comportament. Până la jumătate dintre noi suntem infectaţi cu *Toxoplasma gondii* şi până la 40 % din carnea pe care o consumăm conţine acest organism. Succesul său se datorează parţial gamei largi de gazde pe care le poate ocupa, inclusiv pisici şi câini, iepuri, delfini, vidre de mare, rozătoare, păsări, urşi, rumegătoare, căprioare şi oameni. Aceasta se datorează, de asemenea, capacităţii sale de a rămâne nedetectată de sistemul imunitar, dar, în acelaşi timp, de a modifica comportamentul gazdei pentru a facilita

transmiterea sa, în ceea ce a fost numită *ipoteza* manipulării8 , o modalitate bizară de a asigura că este transmisă următoarei gazde. Pisicile sunt gazdele *definitive* ale *Toxoplasma,* singura specie la care ciclul de viaţă se încheie prin împerechere. Toxoplasma se dezvoltă în celulele intestinale ale pisicilor, ceea ce duce la eliminarea de oochisturi extrem de infecţioase în fecalele acestora. La gazdele *intermediare,* cum ar fi şoarecii, are loc o reproducere asexuată rapidă, care produce forme latente ale parazitului, numite bradyzoiţi, care se fixează în creierul animalului. Ciclul de viaţă se încheie numai atunci când o pisică mănâncă creier de şoarece infectat cu bradizoiţi,

astfel încât o presiune selectivă puternică pentru a se asigura că acest lucru se întâmplă.

Se crede că, pentru a promova acest ciclu de viaţă, parazitul manipulează creierul şoarecilor şi şobolanilor pentru a-i face pradă uşoară pentru pisici! De ce bănuim acest lucru? Şoarecii şi şobolanii au de două ori mai multe gene pentru receptorii olfactivi decât noi şi un simţ al mirosului incredibil de dezvoltat, în special al urinei. Ei au chiar gene pentru a produce proteine speciale în urină pentru a ajuta în această practică şi fac depozite de urină individuală pentru a-şi teritoriul. În mod normal, urina de pisică este un semnal de pericol care avertizează orice rozătoare care se respectă să se ţină la distanţă. Dar rozătoarele de laborator infectate cu *Toxoplasma* nu se feresc de urina pisicii şi devin mai puţin temătoare de pisici. Ele devin o pradă uşoară. Odată ce şoarecele domesticit şi infectat este mâncat de pisică, ciclul de viaţă al *Toxoplasma* poate reîncepe în noua sa gazdă.

Această scădere a capacităţii de apărare a şoarecilor infectaţi cu *Toxoplasma* pare să se datoreze remodelării conexiunilor dintre neuronii din creierul lor, modificând funcţia cerebrală a şoarecilor pentru a elimina teama lor înnăscută. Această capacitate bizară a *Toxoplasmei* de a influenţa comportamentul gazdei sale a sugerat unor cercetători că infecţia *cu Toxoplasma* ar putea contribui la unele simptome psihiatrice, cum ar fi schizofrenia sau tulburarea bipolară, la jumătate dintre noi infectaţi cu organismul. Un studiu care a folosit chestionare de testare a personalităţii a găsit dovezi care întăresc unele stereotipuri familiare: bărbaţii infectaţi cu *Toxoplasma* sunt mai predispuşi să nu respecte regulile, iar femeile devin mai călduroase şi mai moraliste.9 Dar atenţie, alte studii concluzionează că
puţine dovezi care să lege *Toxoplasma* de tulburările psihiatrice.

Infecţia cu *Toxoplasma ne* afectează comportamentul şi *ne face* mai puţin temători de pisici sau ne afectează comportamentul în alte moduri? Acest lucru este dificil de determinat la oameni, cu excepţia cazului în care infecţia îi îndeamnă pe oameni să îşi lase economiile de-o viaţă în casele pisicilor. Conform unor articole de ziar, unui câine vagabond negru i s-au lăsat 10 milioane de euro atunci când stăpâna sa în vârstă de nouăzeci şi patru de ani s-a asigurat că iubitul Tommaso se va bucura de o viaţă de lux, fără să mai fie nevoit să ridice o gheară de furie pentru a mai vâna şoareci 10.

Plasmodium falciparum, parazitul care provoacă malaria, este un bun exemplu de microb care reuşeşte să zboare sub radarul sistemului imunitar al gazdei sale. Această specie a co-evoluat cu oamenii de aproximativ 100 000 de ani şi s-a extins rapid în ultimii 10 000 de ani, cam din momentul în care agricultura a început să se dezvolte. După cum s-a menţionat în capitolul 1, este un parazit cu un mare succes, care face ravagii în special în Africa subsahariană, unde se înregistrează 90 % din cele 200-500 de milioane de cazuri anuale.

Parazitul *P. falciparum* are un ciclu de viaţă complex în gazdele sale umane şi ţânţari, iar răspunsul imun la infecţie este la fel de complicat. O parte din patologie se datorează unui dezechilibru al citokinelor care provoacă inflamaţia. Dintre diferitele modalităţi ale parazitului de a se sustrage imunităţii, cum ar fi blocarea lizei de către complement, cel mai intrigant mecanism este variaţia antigenelor sale, evitând astfel recunoaşterea de către anticorpi. O parte din ciclul de viaţă al organismului are loc în interiorul celulelor umane, pe care parazitul le modifică pentru a preveni recunoaşterea sa de către sistemul imunitar. Proteina PfEMP1 este codificată de o familie diversă de aproximativ şaizeci de gene *Var.* Diversitatea familiei de gene *Var* este amplificată în continuare prin mecanisme care amintesc de modul în care celulele B modifică anticorpii pe care îi

produc. Parazitul modifică frecvent gena *Var* pe care o utilizează pentru a sintetiza PfEMP1. Rezultatul este că un individ infectat poate dezvolta imunitate pe termen scurt, pentru ca apoi să sufere de valuri suplimentare de activitate imună pe măsură ce noua proteină PfEMP1, pentru care nu au fost produşi anticorpi, este exprimată, de unde evoluţia fluctuantă a bolii.

Un alt exemplu clasic de ţintă în mişcare, prin intermediul variaţiei antigenice, este cel al *tripanosomilor,* organismele care provoacă boala somnului şi boala Chagas. Acestea se replică în fluxul sanguin şi sunt decorate cu un strat de glicoproteină de suprafaţă variabilă, VSG. Sistemul imunitar uman răspunde eficient la VSG ca antigen străin, dar organismul are peste o mie de gene care codifică pentru diferite variante de VSG şi numai o versiune este exprimată în orice moment, ceea ce reprezintă o ţintă mobilă.

Viruşi inteligenţi

Există şi alte exemple mai puţin extreme în natură de microbi care manipulează pe ascuns comportamentul gazdei lor pentru a obţine avantaje. Infecţiile respiratorii, de exemplu, induc strănutul şi tusea, care favorizează transmiterea virusului care provoacă simptomele. Remediile pentru răceală şi gripă sunt adesea criticate ca fiind ineficiente, deoarece tratează mai degrabă simptomele decât boala, însă blocarea simptomelor are o valoare, fie şi numai de dragul persoanei care stă lângă noi în autobuz. Sloganul „Tusea şi strănutul răspândesc bolile” a fost inventat în timpul Primului Război Mondial, dar abia mai târziu s-a realizat o tuse produce 3 000 de picături infecţioase, iar un strănut 40 000, care se pot răspândi pe o distanţă de aproximativ 1,5 metri.11

Viruşii gripali pot avea şi alte modalităţi de a ne influenţa subtil comportamentul şi imunitatea. Un studiu, de mici dimensiuni, sugerează că, iniţial, gripa ne face mai sociabili,

manipulându-ne să ne amestecăm şi, astfel, să răspândim infecţia.[12] Dar, aşa cum am discutat în capitolul 14, virusul gripal are modalităţi mai directe de a dezavantaja apărarea imunitară, prin schimbarea frecventă a antigenelor sale. Iar SARS-CoV-2 este contagios timp de câteva zile înainte de apariţia simptomelor, în timp ce noi mergem la petreceri, fără să ştim prietenii fără nicio grijă.

Virusul SIDA, HIV, este cunoscut pentru faptul că eludează şi dezactivează sistemul imunitar al gazdei sale. După infectare, virusul se replică în celulele T ajutătoare şi le omoară. Pe măsură ce numărul de celule T scade, există mai puţin ajutor pentru a stimula producţia de anticorpi de către celulele B şi celulele T citotoxice, iar imunodeficienţa se . Miliarde de [5] dolari au fost investite în încercarea de a dezvolta un vaccin eficient. Problema este că HIV suferă variaţii continue prin mutaţii în cadrul individului infectat, astfel încât, deşi sunt produşi anticorpi neutralizanţi împotriva unei tulpini a virusului, apar alte tulpini şi virusul rămâne liber. HIV suferă mutaţii foarte rapide deoarece enzima utilizată pentru replicarea genomului său este predispusă la erori. Suntem obişnuiţi să considerăm erorile în replicarea genomului ca fiind un lucru rău, dar în cazul HIV acestea sunt avantajoase. La un pacient infectat cu HIV, în fiecare zi sunt generate până la un milion de secvenţe virale distincte, astfel încât oportunitatea de a scăpa de imunitate, prin producerea de peptide care nu se mai leagă de moleculele MHC, este enormă – astfel încât HIV devine o ţintă în mişcare, pe măsură ce unii dintre viruşii mutaţi trec de sistemul de apărare.

Din fericire, datorită, în parte, lobby-ului persistent al comunităţilor infectate, dezvoltarea medicamentelor pentru HIV a fost un mare succes şi peste douăzeci şi cinci de compuşi antivirali au fost aprobaţi pentru a fi utilizaţi la pacienţi.

Medicamentele nu reprezintă un leac complet, deoarece virusul rămâne în pacient, dar ţin la distanţă. Pe măsură ce

suferă mutaţii, virusul poate deveni rezistent la un singur medicament. Soluţia constă în administrarea simultană a mai multor medicamente, făcând dificilă dobândirea de către virus a rezistenţei la medicamentele în acelaşi timp. Această abordare a avut un efect dramatic asupra speranţei de viaţă a pacienţilor cu HIV. Iniţial, tratamentul cu medicamente combinate a fost costisitor, dar presiunea exercitată asupra companiilor farmaceutice şi ajutorul generos din partea Fundaţiei Gates şi a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii au făcut ca acesta să devină accesibil.

Preţul noilor medicamente este o problemă controversată. ACT UP – AIDS Coalition to Unleash Power – a promovat demonstraţii pentru a determina companiile farmaceutice să medicamentul azidotimidină (AZT) persoanelor cu HIV/SIDA la un preţ accesibil. Frustrată de lipsa reacţie din partea marilor companii farmaceutice, ACT UP a decis în 1989 să atace din New York. Securitatea era laxă la acea vreme. Mai mulţi demonstranţi au reuşit

5 5 5

să intre în atunci când o falangă de investitori se afla afară pentru o pauză de ţigară. ora stabilită, aceştia au declanşat goarne asurzitoare şi au desfăşurat bannere. Patru zile mai târziu, preţul AZT a fost redus. Presiunea asupra companiilor farmaceutice pentru a capitula a fost susţinută de Yusuf Hamied, „Robin Hood” al medicamentelor şi preşedinte al unei companii farmaceutice din Bombay, Cipla, care a ameninţat că va ignora drepturile de brevet şi va produce medicamente antivirale generice ieftine pentru cei care nu îşi puteau permite preţul cinci cifre.13 Poveştile despre presiunea asupra companiilor pentru a face medicamentele accesibile celor infectaţi sunt descrise în filmul din 2013, *Fire în the Blood.*

Deoarece oamenii sunt o gazdă nouă pentru HIV, nu am dezvoltat modalităţi de a trăi cu acesta, aşa cum au făcut alte specii. Unele specii de maimuţe sunt infectate cu virusuri ale imunodeficienţei simiene legate de HIV, dar nu dezvoltă SIDA. Este posibil ca mangabeys Sooty să fie tolerante, în parte, deoarece alte celule imunitare s-au adaptat pentru a compensa lipsa celulelor T ajutătoare[14]. Un

studiu asupra unui grup rar de „controlori de elită” ai HIV la om din Republica Democrată Congo urmăreşte să înţeleagă cum reuşesc aceştia să trăiască cu virusul fără medicamente. Până la 4,3 % din populaţie sunt controlere de elită, în comparaţie cu mai puţin de 2 % din populaţia din alte părţi[15].

Evasiunea de către viruşii mari[1]

Spy vs. Spy este o bandă desenată din revista *Mad* în care doi agenţi încearcă să se întreacă reciproc cu capcane, contra-capcane şi contra-contracapcane tot mai creative. A fost creată iniţial de cubanezul Antonio Prohias, ca o parodie a Războiului Rece. Un război rece similar are loc în interiorul nostru între sistemul imunitar uman şi viruşii mari, la care s-a făcut aluzie în capitolele anterioare, cu care avem o lungă asociere evolutivă. Citomegalovirusul, CMV, de exemplu, este un maestru al escapologiei. Acesta stabileşte o infecţie pe viaţă la majoritatea dintre noi fără niciun semn de boală. În cea mai mare parte a timpului, acesta zace în celulele măduvei osoase, într-o stare cunoscută sub numele de latenţă, alte cuvinte prezent, dar neproductiv. Apoi, când este gata să se reproducăsabotează apărarea gazdei şi produce propriile citokine care deturnează inflamaţia, precum şi numeroase proteine care blochează procesarea şi prezentarea antigenelor sale pentru moleculele MHC de către CMV. Unele dintre aceste proteine degradează moleculele MHC clasa I, inhibă transportul peptidelor sau împiedică accesul MHC clasa I la suprafaţa celulară. Moleculele MHC de clasă II sunt, de asemenea, compromise. O altă proteină CMV se lipeşte de anticorpi şi le blochează funcţia. Mai mult, virusul are, de asemenea, cel puţin şapte moduri de a bloca celulele ucigaşe naturale. Pentru a combate această avalanşă de tactici subterane, ne adaptăm la ele în loc să luptăm împotriva lor, discreţia fiind cea mai bună parte a curajului. Viruşii care utilizează această strategie de apropiere au găsit o modalitate de a coexista cu gazdele lor. CMV

infectează peste 80 % dintre noi şi rămâne în noi toată viaţa, ceea ce atestă expertiza sa în eludarea imunităţii. Acesta a evoluat împreună cu noi de-a lungul a milioane de ani şi nu reprezintă o problemă pentru majoritatea dintre noi, cu excepţia cazului în care sistemul nostru imunitar este compromis, cum ar fi, de exemplu, în cazul pacienţilor transplantaţi care iau medicamente imunosupresoare.

Femeile care nu au avut niciodată CMV, dar care sunt infectate în timpul sarcinii, riscă să aibă un copil cu deficienţe de auz sau de vedere. Din acest motiv, se recomandă ca aceste femei să evite, în timpul sarcinii, contactul cu persoane care pot fi o sursă de virus, cum ar sugarii la grădiniţă – lucru nu atât de uşor pentru femeile care au alţi copii. Dacă este infectată, femeia poate avea simptome uşoare sau nu poate avea simptom, dar copilul în curs de dezvoltare poate fi expus riscului de a suferi de ceea ce se numeşte boala congenitală CMV.

Kate Daly a auzit prima dată despre CMV când fiul ei William a fost diagnosticat cu deficienţe de auz la vârsta de trei săptămâni. Ea fusese infectată cu CMV în timpul sarcinii. Kate a înfiinţat o organizaţie – Congenital CMV Australia -pentru a creşte gradul de conştientizare a problemei şi pentru a promova bunele practici în timpul sarcinii, cum ar fi evitarea oricărui contact cu saliva altor sugari. Unii copii cu infecţie CMV congenitală nu prezintă niciun simptom la naştere, dar, lucru îngrijorător pentru părinţi, simptomele se pot agrava în timp.

Ca şi CMV, un alt virus de mari dimensiuni, virusul Epstein-Barr (EBV), se sustrage cu abilitate imunităţii. Este o prezenţă benignă la majoritatea dintre noi, dar la câţiva este suspectat de o influenţă mai malignă. Legătura potenţială dintre EBV şi scleroza multiplă a fost menţionată în capitolul 11.

Povestea EBV a început cu Denis Burkitt, un chirurg care

lucra în Africa, care a observat o preponderenţă de copii cu maxilare umflate, simptome ale unui cancer care a devenit cunoscut sub numele de limfomul Burkitt, care sa dovedit a fi cauzat de creşterea necontrolată a limfocitelor B. După ce şi-a prezentat descoperirile la Londra, a întâlnit un tânăr medic, Anthony Epstein, şi au convenit ca Burkitt să trimită câteva mostre din Africa la laboratorul lui Epstein pentru a vedea dacă tumoarea era cauzată de un virus. Distribuţia acesteia în Africa a sugerat că era legată de o infecţie, pe care Burkitt a suspectat-o iniţial de malarie. Epstein era expert în utilizarea microscopului electronic, în care pot fi vizualizaţi viruşi minusculi. Menţinerea integrităţii celulelor în timpul transportului la Londra a reprezentat o provocare, dar după multe încercări eşuate, Epstein şi colegii săi au descoperit un virus în unele dintre ele. A urmat un şoc atunci când au dezvoltat un test de sânge pentru detectarea virusului. Deşi toţi copiii cu limfom Burkitt erau pozitivi, la fel erau şi mulţi alţi copii *neafectaţi.* Atunci când studiul a fost extins în America, 90% dintre adulţi aveau anticorpi împotriva virusului, dar nu exista nicio urmă de limfom. Apoi, un tehnician de laborator care fusese iniţial negativ pentru virus a contractat febră glandulară. Acest eveniment a condus în cele din urmă la realizarea faptului că EBV este responsabil pentru febra glandulară, cunoscută şi sub numele de mononucleoză sau boala sărutului, din cauza prevalenţei sale atunci când adolescenţii au primele lor experienţe romantice.

În anii următori, mii copii au fost studiaţi pentru a încerca să se înţeleagă dacă limfomul a fost cu siguranţă cauzat de virus şi de ce doar unii copii din Africa erau vulnerabili. Toţi copiii care au dezvoltat limfomul Burkitt au avut o infecţie cu EBV neobişnuit de pronunţată înainte de apariţia tumorii, dar aceasta nu a fost o dovadă definitivă. O descoperire importantă a avut loc atunci când un grup de la Institutul Karolinska din Stockholm a constatat că proliferarea extinsă indusă de virus a provocat ruperea cromozomilor. La pacienţii cu limfom, capetele rupte s-au

reunit în locul greşit, provocând ceea ce se numeşte o *translocare* cromozomială. În acest proces, gena c-Myc, care promovează proliferarea celulară, dar a cărei activitate este în mod normal limitată, a fuzionat cu una dintre genele anticorpilor din celulele B. În loc să producă anticorpi, aceste celule au proliferat fără control, formând astfel limfomul.
În 2019, ca parte a unui program de schimb Cambridge, am avut privilegiul de a vizita un spital din Kampala, Uganda. Ca parte a unui tur al spitalului, mi s-a arătat o cameră mică, sărăcăcioasă, cu pereţi albi. În anii 1950, această cameră a fost folosită ca o clinică rudimentară pentru munca de pionierat a lui Denis Burkitt. Prima sa contribuţie la cercetare, aparent banală la acea vreme, a constat în compararea obiceiurilor intestinale şi alimentare din Africa şi Marea Britanie, după care a ajuns la concluzia că nivelurile scăzute de fibre alimentare din cele din urmă conduc la un risc crescut de boli precum cancerul de colon, bolile de inimă şi diabetul. Interesul pentru această idee, care a pornit iniţial de la observaţia lui Burkitt conform căreia africanii produceau zilnic mai multe fecale decât europenii, a scăzut în cele din urmă, însă lucrări recente confirmă faptul că fibrele alimentare susţin într-adevăr dezvoltarea bacteriilor intestinale, care, la rândul lor, ameliorează diabetul de tip 2.17 Burkitt a descoperit ulterior EBV.

În încercarea de a înţelege microbii, cercetătorii pot deveni la fel de motivaţi ca detectivii proverbiali din romanele poliţiste care fumează în lanţ şi beau mult. În cartea clasică a lui Paul de Kruif, *„ Vânătorii de microbi”„,* acesta povesteşte cum, în încercarea lor de a descoperi cauzele bolilor, pionierii microbiologiei şi-au dezrădăcinat partenerii şi familiile în locuri noi, doar pentru a petrece luni întregi de nopţi nedormite în laboratoare, ocupându-se de experimentele lor. Încrederea în sine şi pasiunea de a descoperi ceva nou i-au determinat pe aceşti cercetători să sacrifice o viaţă mai obişnuită pentru una instabilă. S-a

schimbat ceva? Cercetarea academică necesită muncă grea; structura carierei este nesigură şi prost plătită în comparaţie cu alte cariere care necesită niveluri similare de calificare şi dedicare. Deci, de ce să faci asta? Este o călătorie într-o junglă în care nimeni nu a mai fost. Este o dependenţă, o căutare a unor secrete ale vieţii, asemănătoare unei religii, venerând vorbitori eminenţi în temple vaste, în acest caz săli de conferinţe, noile catedrale ale minunilor. Nu este un sistem de credinţe sau o ideologie, ci mai degrabă un proces care necesită integritate, admiterea incertitudinii şi neîmplinirea până când ideile sunt testate până la distrugere. Curiozitatea îi motivează pe cercetători, care preferă să-şi petreacă seara citind lucrări academice decât să se uite la televizor sau să meargă la cârciumă. Scopul lor este de a salva vieţi, de a deveni faimoşi sau pur şi simplu îi animă o curiozitate arzătoare? În zilele noastre, unii încearcă să facă avere şi să devină faimoşi prin înfiinţarea de companii spin-off, grupate în jurul universităţilor, în speranţa de a le vinde marilor companii farmaceutice, dar există încă o mulţime de visători care speră să descopere ceva ce nimeni altcineva nu mai ştie pe pământ. Colaborarea prietenoasă este o caracteristică a cercetării, la fel ca şi efectul purificator al conflictului. Din această combinaţie iese la iveală o parte din adevăr şi, pe parcurs, apar uneori rivalităţi feroce, în parte pentru că finanţarea cercetării depinde de evaluarea colegială şi, deşi se presupune că este anonimă, nu este greu să afli cine ţi-a distrus ultima propunere şi ţi-a deraiat cariera. Ideea că universitarii se luptă atât de intens pentru că miza este atât de mică s-ar putea să fie valabilă mai ales pentru oamenii de ştiinţă.[1]

5 5

Rămâne întrebarea de ce, dacă majoritatea oamenilor sunt purtători ai EBV, acesta este asociat cu limfomul în Africa, iar aici legătura cu malaria poate fi semnificativă. O idee este că, atunci când mamele contractează malarie în timpul sarcinii, celulele infectate cu malarie elimină mai mult

virus, iar sistemul imunitar imatur al sugarului în curs de dezvoltare nu poate gestiona virusul în mod corespunzător; celulele imunitare se divid mai prolific, crescând şansele de translocare cromozomială[18]Nu a fost dezvoltat niciun vaccin eficient împotriva EBV. Mai recent, infecţia cu EBV a fost asociată cu alte tipuri de cancer răspândite în China, inclusiv unele în nas şi gât, precum şi cu cancerul de stomac.

Virusul papiloma uman (HPV), ale cărui tulpini cauzează carcinomul de col uterin (a se vedea capitolul 15), este un alt virus adept al evaziunii imunitare. Acesta induce celulele să producă mai mult virus fără a provoca inflamaţie şi moarte celulară şi, în acelaşi timp, reglează în jos interferonul şi receptorii care răspund la virusuri. Răspunsul natural al anticorpilor la HPV este slab; poate dura luni de zile până la apariţia anticorpilor. Vaccinul este mult mai eficient, probabil pentru că este injectat direct în muşchi, unde are un acces mai bun la limfatici. Bolile cu transmitere sexuală sunt exemple excelente de organisme care exploatează comportamentul uman pentru a-şi promova transmiterea, deoarece romantismul asigură un contact intim între suprafeţele mucoase. Ca şi în celorlalte aproximativ douăzeci de boli cu transmitere sexuală, HPV a găsit un slab al invaziei. Celibatarii, cum ar fi călugăriţele, şi alte persoane care aleg să nu facă sex, nu se îmbolnăvesc de aceste boli. În această privinţă, lipsa sexului este sănătoasă, deşi există dezavantaje evidente. Se consideră că sexul săptămânal contribuie la sănătate şi în alte moduri, inclusiv prin creşterea nivelului unui tip de anticorp, IgA, măsurat în salivă[19]. Există, de asemenea, dovezi care asociază circumcizia cu un transfer redus de HPV şi HIV şi, prin urmare, cu protecţia împotriva cancerului de penis la bărbaţi şi a cancerului de col uterin şi vulvei la partenere.

Contracararea viruşilor care se sustrag detectării

Deoarece moleculele MHC sunt atât de importante pentru recunoaşterea infecţiei, s-ar putea crede că orice eşec în exprimarea lor ar face o persoană vulnerabilă la infecţie. Într-adevăr, unii viruşi şi cancere obţin un avantaj selectiv prin producerea de proteine care reduc expresia MHC pentru a evita uciderea celulelor T. Pentru a atenua această formă de evaziune, celulele ucigaşe naturale sunt capabile să ucidă celulele fără molecule MHC. Celulele ucigaşe naturale citotoxice produc pe suprafaţa lor receptori „inhibitori” care interacţionează cu proteinele MHC ale celulelor sănătoase, împiedicând uciderea acestora. Dacă un virus reduce în mod deliberat reglarea moleculelor MHC de pe o celulă, atunci celulele ucigaşe naturale nu primesc semnalul inhibitor şi ucid acea celulă. Cu alte cuvinte, celulele ucigaşe naturale ucid implicit dacă moleculele MHC lipsesc. Celulele T recunosc „sinele” (plus peptida), în timp ce celulele natural killer recunosc „sinele lipsă”.

Un doctorand din Suedia, Klas Karre[1], a contribuit în mod decisiv la elaborarea acestei idei[20]. Perspectiva sa a fost inspirată de gândirea asupra sistemului de apărare timpuriu al marinei suedeze împotriva submarinelor străine. Planul militar iniţial prevedea recrutarea pescarilor locali pentru a depista astfel de nave. Pentru a face acest lucru, li s-a înmânat o broşură cu siluetele numeroaselor submarine străine şi li s-a cerut să raporteze orice submarin pe care îl vedeau. Orice observator de păsări novice ştie că, în momentul în care ai răscolit o carte pentru a încerca să găseşti o potrivire, pasărea a dispărut de mult din peisaj şi la fel s-a întâmplat şi cu submarinele – puţine submarine străine au fost reperate. Asta până când marina a venit cu un plan mai bun; a distribuit pescarilor o singură pagină cu siluetele *celor trei tipuri* de submarine suedeze şi le-a cerut să raporteze orice *nu se potrivea,* cu alte cuvinte orice *„sine lipsă”.* Acest plan a avut mult mai mult succes.

Se pare că sistemul imunitar a inventat toate cele mai bune mecanisme defensive de evitare cu mult înainte ca noi să ne

gândim la ele. Explorând modul în care acestea funcţionează, sperăm să fim mai bine pregătiţi pentru a le face faţă.

* Virusurile mari au tendinţa de a purta multe gene în comparaţie cu virusurile mici, compacte, care nu poartă decât minimul necesar.

* Atribuit lui Henry Kissinger, C.P Snow şi altora.

20

1

Karre a devenit preşedinte al comitetului care alege câştigătorii Premiului Nobel pentru Fiziologie şi Medicină.

Consumabile

Dieta şi imunitatea

O dietă adecvată asigură toate cerinţele sistemului imunitar, însă subalimentarea sau supraalimentarea ne face vulnerabili la boli. Dieta poate afecta imunitatea prin influenţarea gamei de organisme din microbiota noastră.

La fel cum progresele în domeniul chirurgiei au fost determinate de imperative militare, menţinerea soldaţilor bine hrăniţi a motivat multe cercetări timpurii în domeniul nutriţiei. De-a lungul istoriei, bolile combatanţilor, datorate în mare parte alimentaţiei inadecvate sau nepotrivite, au cauzat mai multe decese decât lupta însăşi. Pe de altă parte, obiectivele militare au modelat metaforic şi literal dietele armatei, deoarece se spune că bagheta franceză a fost concepută astfel încât să poată fi purtată în pantalonii unui soldat. Napoleon însuşi a oferit un premiu de 12 000 de franci pentru unei metode de conservare a alimentelor pentru aprovizionarea armatei şi marinei sale. Appert, cofetar şi bucătar, a câştigat premiul după ce a acceptat, la cererea guvernului francez, să facă publică metoda sa. Acesta punea alimentele într-o sticlă sau într-un borcan, le încălzea şi le păstra sigilate până când erau gata utilizare. Iniţial, el a crezut lipsa aerului împiedica alimentele să se strice, iar mai târziu a decis că de vină căldura. Vor mai trece 50 de ani până când compatriotul său, Pasteur, va descoperi că bacteriile provoacă alterarea alimentelor. Conservele alimentare au devenit un simbol al statutului în gospodăriile din clasa de mijloc europeană a secolului al XlX-lea, însă obiectivele militare dus la o creştere uriaşă a cererii şi, datorită tehnicilor îmbunătăţite, până în momentul Primului Război Mondial, raţiile de conserve erau peste tot. Fidel stereotipurilor naţionale, soldaţii britanici

primeau o mulţime de ţigări pentru a compensa dieta lor de carne de vită ieftină, în timp ce conservele franceze includeau coq au vin şi boeuf bourguignon. Liderii militari apreciază acum cât de importantă este o hrană sănătoasă şi nutritivă pentru menţinerea moralului, iar raţiile moderne combină uşurinţa transportului, folosind mâncăruri uscate şi ambalate în vid cu valoare nutritivă ridicată, cum ar fi pizza de trei ani!2

Cum ne afectează alimentaţia sistemul imunitar? Aşa cum ne-au spus întotdeauna mamele noastre, o dietă echilibrată din proteine, carbohidraţi şi grăsimi, împreună cu vitaminele* şi mineralele pe care le conţin, ar trebui să fie tot ceea ce este necesar pentru a ne menţine sănătoşi. Cu toate acestea, unul din zece oameni din lume suferă de malnutriţie, peste 10 % dintre aceştia se află în sărăcie extremă, iar peste 95 % dintre ei trăiesc în ţările în curs de dezvoltare. Simpla lipsă proteine, un lucru pe care noi, cei din ţările bogate, îl considerăm de la sine înţeles, este asociată cu creşterea numărului de infecţii din cauza imunodeficienţei, măsurată prin numărul scăzut de celule albe. În experimentele efectuate pe şoareci, cei cărora le lipsea chiar şi o singură masă aveau mai puţine monocite de globule albe în circulaţie după câteva ore.[3] Copiii subnutriţi sunt cei mai predispuşi să moară din cauza infecţiilor comune, deoarece, confruntat cu foametea, organismul reacţionează prin deturnarea resurselor de la ţesuturile care consumă multă energie, cum ar fi sistemul imunitar, în favoarea creierului.[4],[5] Problema se agravează deoarece boala cauzată de deficienţă exacerbează apoi malnutriţia. Producem până la 100 de miliarde de globule albe pe zi şi nu este de mirare că acestea sunt compromise dacă nu dispunem de resurse adecvate. Sistemul nostru imunitar este foarte solicitat, cu atât mai mult atunci când avem o infecţie în desfăşurare. Ne place să credem că vaccinarea BCG este responsabilă pentru scăderea dramatică a ratei mortalităţii cauzate de tuberculoză de la mijlocul secolului

al XlX-lea, dar aceasta este doar o parte a poveştii. TB era în declin constant cu mult înainte de introducerea BCG. O alimentaţie adecvată, împreună cu condiţii de viaţă mai bune, au ţinut tuberculoza la distanţă, doar pentru ca aceasta să reapară în timpul războiului, în închisori şi printre alcoolicii cronici şi cei care dorm în stradă. Răspunsul la vaccinare este, de asemenea, diminuat la persoanele subnutrite şi chiar şi la cele aparent sănătoase, dacă le lipsesc anumiţi nutrienţi.

Vitamine

Vitamina D, vitamina soarelui, este un modulator cunoscut al sistemului imunitar şi un receptor pentru vitamina se află pe majoritatea celulelor imunitare. De asemenea, vitamina D este esenţială pentru sănătatea oaselor, iar lipsa ei severă duce la un semn vizibil, picioarele arcuite ale copiilor cu rahitism, pe lângă o susceptibilitate crescută la infecţii şi autoimunitate. Vitamina D se găseşte în alimente precum peştele gras şi ouăle, dar o altă formă este produsă în piele la expunerea la lumina ultravioletă. Se crede că aproximativ jumătate din populaţia lumii primeşte insuficientă vitamina D, parţial cauza stilului nostru de viaţă în interior. Purtarea unei creme de protecţie solară cu factor 30 reduce sinteza vitaminei D cu 95%, iar persoanele cu pielea închisă la culoare au nevoie de o expunere la soare de până la cinci ori mai mare pentru a produce aceeaşi cantitate de vitamina ca o persoană cu pielea palidă.6 Nu este vorba de un compromis între cancerul de piele şi rahitism, deoarece persoanele palide au nevoie doar de zece- cincisprezece minute de soare pe zi pentru a menţine un nivel adecvat de vitamina.

Glasgow este cunoscut pentru o mulţime de bune, dar lumina soarelui iarna nu este unul dintre ele şi mulţi locuitori din Glasgow sunt destul de palizi. Nu acelaşi lucru se întâmplă cu majoritatea locuitorilor din Glasgow de origine asiatică şi africană, care pot fi mai predispuşi la

infecţii din cauza lipsei vitaminei D. propus chiar ca nivelul ridicat de scleroză multiplă din Scoţia să fie legat de lipsa razelor. Unii experţi au cerut alimentele de acolo să fie îmbogăţite cu vitamina D. În ciuda acestui fapt, studiile de amploare nu au arătat un beneficiu clar al suplimentelor de vitamina D, astfel încât valoarea lor este discutabilă[7].

Suntem cu toţii conştienţi de sfatul conform căruia consumul suficient de
5 5 5
vitamina C, acid ascorbic, previne răcelile. Vitamina C are unele funcţii importante în sistemul imunitar, iar o consecinţă a deficienţei sale este diminuarea rezistenţei la agenţii patogeni. Linus Pauling, dublul laureat al Premiului Nobel, lua o cantitate masivă de trei grame de vitamina C pe zi pentru a se feri de răceli, însă afirmaţiile sale potrivit cărora dozele mari erau benefice în tratarea cancerului nu au fost confirmate[8]. Problema a devenit acrimonioasă, Pauling şi detractorii săi acuzându-se reciproc de incompetenţă şi denaturare, însă studiile continue nu au reuşit să demonstreze niciun efect benefic. Şi mai controversat, Pauling a susţinut terapia cu megavitamine pentru anumite tulburări psihiatrice. Chiar şi beneficiile vitaminei C în prevenirea răcelilor sunt contestate în cazul persoanelor hrănite în mod adecvat.9

O lipsă persistentă de vitamina C poate avea alte consecinţe grave, deoarece aceasta ajută organismul să producă colagen, care este esenţial pentru vasele de sânge, cartilaje, ligamente, piele şi tendoane. Un chirurg scoţian, James Lind, a fost cel care a descoperit că citricele previn scorbutul, într- unul dintre primele exemple de studiu clinic. De fapt, ar trebui să spun *redescoperit,* deoarece, ca şi în cazul altor revelaţii dietetice, beneficiile citricelor erau cunoscute încă din antichitate. Acestea au fost chiar recomandate marinarilor de către un alt chirurg militar, John Woodall, cu peste un secol înainte de Lind, însă sfatul său nu a fost urmat. După două luni pe mare, când echipajul

său se prăbuşea din cauza scorbutului, Lind a făcut un experiment controlat. I-a împărţit pe marinarii bolnavi în grupuri care urmau să primească diferite suplimente alimentare. Unii au primit oţet, alţii picături de acid sulfuric, iar un al treilea grup o jumătate de litru de apă de mare şi aşa mai departe. Cei care au primit un litru de cidru trebuie să fi simţit că au avut noroc, deşi, din experienţa mea, dacă te simţi rău de mare pe feribotul de pe Canalul Mânecii, cidrul nu este ceea ce ai . Rezultatul a fost, după cum aţi ghicit până acum, că marinarii care au primit portocale şi lămâi au fost declaraţi apţi pentru serviciu. În pofida constatării lui Lind, scorbutul nu mai este consemnat de săracii din epoca victoriană. Conform cifrelor NHS, cazurile de boală prevenibilă, cu membrele sale umflate, pierderea dinţilor şi stare de rău, sunt în creştere în Regatul Unit în secolul XXI.

Compararea valorii diferenţelor nutriţionale subtile din dietele complexe este dificilă şi costisitoare; a fost nevoie de un studiu de optsprezece ani pe 29 380 de persoane care consumau carne, 8 037 de persoane care consumau peşte, 15 499 de vegetarieni şi 1 982 de vegani pentru a sugera că o dietă vegană, deşi legată de un risc mai scăzut de boli cardiovasculare şi diabet, era însoţită de o creştere de două ori a numărului de fracturi osoase.[10]
Sfaturile autorităţilor guvernamentale şi sanitare de a *consuma mai puţină carne roşie* sau de a *mânca cinci porţii de fructe sau legume* se bazează pe studii de mari dimensiuni în care este dificil să se controleze factorii de confuzie. În general, persoanele sărace au tendinţa de a mânca mai multă carne şi mai puţine legume, dar sănătatea lor poate fi afectată de alţi factori asociaţi cu sărăcia. Dovezile din studiile nutriţionale, în special cele bazate exclusiv pe chestionare, sunt de notorietate îndoielnică![11]
O altă abordare este de a impune voluntarilor modificări stricte ale regimului alimentar, apoi de a le testa sângele şi ţesuturile pentru a detecta modificările. Un studiu recent

arată că chiar şi modificările scurte ale regimului alimentar, cum ar fi ospăţul cu alimente bogate în calorii şi sărace în fibre, pot suprima imunitatea[12]. Alte lucrări confirmă efectul regimului alimentar, deoarece voluntarii care au urmat o dietă vegană, comparativ cu o dietă bogată în grăsimi, au arătat diferenţe consistente în imunitatea lor[13].

logic ca vitaminele şi mineralele, esenţiale pentru metabolismul general*, să fie importante pentru cerinţele sistemului imunitar, deoarece înlocuim zilnic multe miliarde de globule albe. Cu toate acestea, s-ar putea să nu fie posibil sau necesar să se „stimuleze” şi mai mult imunitatea unei persoane care are deja o alimentaţie echilibrată şi care primeşte prin aceasta un aport adecvat de vitamine şi minerale. Dacă aveţi o deficienţă de fier, în timpul sarcinii, de exemplu, atunci are sens să luaţi suplimente de fier, dar în general acestea nu sunt necesare pentru îmbunătăţirea sănătăţii. Acest lucru nu i-a descurajat pe furnizori să promoveze virtuţile alimentelor şi suplimentelor pe care ar trebui să le consumăm cu toţii mai mult. Printre alimentele care stimulează sistemul imunitar se numără: pepenele roşu, puiul, ardeiul gras, ardeiul iute, fructele de soc şi ciupercile. Mai puţin convenţionale sunt plantele şi suplimentele care includ: astragalus, usturoi, Andrographis (o plantă utilizată în medicina chineză), echinacea, lemn dulce şi propolis (un material asemănător răşinii produs de albine pentru a fi utilizat ca material de etanşare în stupi). Această listă incompletă se actualizează în permanenţă, pe măsură ce sunt promovate noi stimulente şi altele se demodează, iar în zilele noastre nu prea se mai vorbeşte de o lingură de ulei de ficat de cod şi de sirop de malţ, alimente de bază ale tinereţii mele. Unele suplimente propuse conţin antioxidanţi, iar altele vitamine, însă majoritatea afirmaţiilor privind îmbunătăţirea imunităţii, dincolo de nivelul asigurat de o dietă bună, sunt în general slab susţinute.

Înainte să cunoaştem germenii, se credea că bolile şi

temperamentul se datorau dezechilibrului „umorilor” (sânge, bilă galbenă, bilă neagră şi flegmă), care erau influenţaţi de tipul de alimente consumate: calde şi umede (sangvin), calde şi uscate (coleric), reci şi uscate (melancolic), reci şi umede (flegmatic). Echilibrarea dietei prin alegerea alimentelor era un tratament medical standard şi se prescriau alimente reci pentru febră şi alimente calde, piper uscat şi vin pentru indigestie. Iniţial, cuvântul „umor” desemna umezeala (de aici umed) şi lichidele, în special fluidele corporale. Noi folosim cuvântul în legătură cu starea de spirit, dar sensul original este păstrat în imunitatea „umorală”, cu referire la molecule anticorpii din sânge şi limfa, spre deosebire de imunitatea „celulară”.

Obezitatea afectează imunitatea

Imaginile filmate ale sărbătorilor de la sfârşitul celui de-al Doilea Război Mondial arată mulţimi extaziate care aplaudă şi dansează. Priviţi cu atenţie şi observaţi că mai puţini oameni erau supraponderali, chiar dacă se presupune că soldaţii consumau peste 3 000 de calorii pe zi. În schimb, în zilele noastre, oriunde te uiţi, burţile proeminente sunt la vedere. Oamenii devin mai graşi peste tot. Există o epidemie globală de obezitate, definită ca un IMC mai mare de 30 kg/m^2.

Obezitatea, cu alte cuvinte acumularea anormală sau excesivă de grăsime care poate afecta sănătatea, este acum oficial o boală, conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, iar excesul de greutate creşte riscul de a suferi de peste treizeci de afecţiuni, inclusiv boli de inimă, hipertensiune arterială şi diabet de tip 2 la adulţi.* Această ultimă afecţiune este din ce în ce mai răspândită în Regatul Unit, unde există 3,8 milioane de diabetici, 90% dintre aceştia adulţi. Diabetul costă NHS 10 miliarde de lire sterline în fiecare an, iar una din douăzeci de reţete este pentru

tratamentul diabetului. De asemenea, în prezent, obezitatea va ucide mai mulţi oameni decât fumatul. În general, până de curând, speranţa de viaţă a crescut, după cum se menţionează în capitolul 16, dar se pare că a atins un nivel maxim în unele ţări, tocmai din cauza obezităţii, şi ar putea scădea pentru prima dată în ultimele decenii.

De ce organismul nostru nu ne protejează împotriva obezităţii? Răspunsul simplu este că cornucopia de gustări ieftine şi tentante este o noutate evolutivă căreia nu suntem . Supraabundenţa extremă de alimente procesate ieftine care poate fi pusă pe seama dezvoltării îngrăşămintelor moderne este un fenomen nou, cel puţin pentru mase, asemănător din punct de vedere evolutiv cu un virus nou, unul pentru care nu suntem pregătiţi şi cu care nu a trebuit să ne confruntăm niciodată.14 Oricât de minunată ar fi, apărarea noastră imunitară are limitele ei şi se pare că nu ne poate proteja de propriile noastre abuzuri.

Obezitatea este asociată cu un risc crescut de infecţie, precum şi cu un răspuns mai puţin eficient la vaccinare. Grăsimea, odinioară mândria celor foarte bogaţi, era considerată pur şi simplu izolatoare, un sistem de stocare a energiei excesive, dar în prezent este apreciată pentru reglarea imunităţii şi echilibrarea nivelurilor hormonale[15],[16], [17]- Pe măsură ce devenim obezi, nu generăm mai multe celule grase, ci doar le extindem pe cele pe care le avem, iar supraîncărcarea acestor celule stresează ţesuturile care le conţin. Macrofagele se infiltrează în ţesutul stresat, provocând aşa-numita *inflamaţie sterilă,* imitând un răspuns la o infecţie care există[18]. Insulina este necesară pentru a regla conversia zahărului pentru a stoca energia necesară celulelor, dar inflamaţia din ţesutul adipos excesiv de extins are ca rezultat fie insuficienţa hormonului pentru a face faţă cerinţelor organismului, fie rezistenţa celulelor la acesta, iar rezultatul este nivelul nociv de zahăr sângele diabeticilor de tip 2. Grăsimea poate avea alte efecte mai directe asupra sistemului imunitar: celulele ucigaşe ale

şoarecilor hrăniţi cu o dietă bogată în grăsimi devin mai puţin eficiente[19]. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu afecţiuni inflamatorii ale pielii, cum ar psoriazisul, despre care se crede că se datorează epuizării celulelor T reglatoare din piele.

Ce mâncăm de ne face mai graşi?

Experţii nu sunt de acord cu privire la motivele pentru care devenim mai graşi, dar sunt de acord că acestea sunt complexe. Consumăm cu adevărat mai multe calorii decât o făceau străbunicii noştri în anii 1940? Acest lucru a fost pus sub semnul întrebării şi se pare că aportul caloric era mai mare atunci, aproximativ 3 000 de calorii pe zi! [20]Recomandarea actuală a guvernului este de aproximativ 2 000 pentru femei şi 2 500 pentru bărbaţi. Unele studii arată că acum mâncăm mai puţin decât atât, iar altele arată o creştere treptată în ultimii cincizeci de ani.

Care este explicaţia? Elefantul din încăpere, ca să spunem aşa, ar putea fi alimentaţia „occidentală”, bogată în zahăr, sare şi grăsimi saturate, săracă în fibre şi uneori lipsită de elemente esenţiale, care contribuie efectiv la o formă insidioasă de malnutriţie.21 Majoritatea dintre noi apreciem dulciurile bogate în calorii, iar reclamele TV ne tentează cu alimente delicioase, bogate în calorii, accesibile fără să părăsim canapeaua. Cu toate acestea, unii experţi sugerează că disponibilitatea alimentelor hipercalorice atractive reprezintă doar o parte a problemei şi că suntem păcăliţi să mâncăm necorespunzător. În prezent, se pune accentul pe alimentele ultraprocesate, cu alte cuvinte pe tot ceea ce conţine

emulgatori, arome, agenţi de îngroşare, îndulcitori artificiali, coloranţi sau numere E – alimente care sunt concepute pentru a rezista mult timp la depozitare, dar care au în continuare un gust bun. Multe studii implică aceste alimente într-o serie de probleme de sănătate[22]. Chiar şi în

Italia, patria *dietei mediteraneene,* din 22 000 de persoane urmărite, cele care mâncau multe alimente ultraprocesate aveau cu 26% mai multe şanse să moară pe parcursul perioadei de opt ani a studiului[23]. Epidemiologul britanic Tim Spector este evanghelic în ceea ce priveşte pericolele alimentelor ultraprocesate[24]. El sugerează că alimentele ultraprocesate provoacă creşterea apetitului, scăderea dispoziţiei şi creşterea în greutate, chiar dacă sunt etichetate ca fiind sărace în grăsimi sau calorii. El susţine că majoritatea modelor de dietă se bazează pe idei intuitive conform cărora anumite tipuri de alimente ne fac rău, în timp ce unele alimente cu un nivel ridicat de grăsimi, de exemplu, sunt de fapt bune. El studiază gemenii, la King's College din Londra, pentru a încerca să înţeleagă influenţa dietei; pentru a explica existenţa gemenilor identici genetic, dintre care unul este supraponderal şi celălalt slab. Spector sugerează că răspunsul ar putea fi găsit prin studierea microbiomului. El subliniază faptul că gemenii identici cu greutate diferită, deşi au, prin definiţie, aceleaşi gene umane, pot avea, în special, gene microbiene diferite în intestin.

Având în vedere că intestinul subţire are o suprafaţă de 200 de ori mai mare decât cea a pielii, iar intestinului de la gură la anus este de aproximativ 9 metri, nu este surprinzător faptul că, de fapt, cea mai mare parte a globulelor albe din organism sunt asociate cu acesta. Intestinul are sarcina dificilă de a face faţă microbilor patogeni şi, în acelaşi timp, de a menţine microbiota, bacteriile prietenoase, fericite. În fiecare an, la nivel mondial, o jumătate de milion de copii mor din cauza infecţiei cu rotavirus şi mulţi adulţi suferă de o varietate de infecţii intestinale. Spre deosebire de infecţiile externe, prin piele de exemplu, orice incursiune în intestin este respinsă de un sistem imunitar înnăscut eficient, precum şi de defensine, mici proteine antibacteriene menţionate în capitolul 3. În cazul în care peretele intestinal este străpuns, chemokinele atrag celule

care se ocupă de organismele invadatoare fără a provoca o inflamaţie completă. Un tip special de anticorp, IgA, este utilizării împotriva oricăror organisme intestinale invadatoare. În copilărie, IgA provine de la mamă prin laptele matern.

Microbiomul şi obezitatea

Ar putea microbiota, cei 1,5 kg de microbi pe care îi purtăm cu toţii, dar pe care am neglijat să îi luăm în considerare până acum câteva decenii, să ne influenţeze imunitatea şi să contribuie astfel la promovarea epidemiei de obezitate? Experimentele în care materia fecală, în cea mai mare parte microbi, este transplantată de la oameni obezi la şoareci au ca rezultat obezitatea şoarecilor primitori. Care este diferenţa dintre microbiomul persoanelor obeze şi cel al persoanelor slabe, fie ele oameni sau şoareci? Această întrebare a fost investigată prin secvenţierea unor scurte porţiuni de gene bacteriene foarte variabile, ca înlocuitori pentru restul genomului, ca şi codurile de bare care profilează organismele din microbiomi, astfel încât acestea să poată fi uşor eşantionate şi clasificate. Problema este că toţi avem o gamă atât de largă de microbi încât este dificil să identificăm care sunt cei importanţi; dintre sutele de specii diferite, mai multe ar putea fi responsabile, toate în proporţii diferite la persoane diferite. La nivelul secvenţei de ADN, suntem identici din punct de vedere genetic în proporţie de 99,9 % unii cu alţii şi avem doar aproximativ 21 000 de gene. Bacteriile noastre poartă între 2 şi 20 de milioane de gene, astfel încât, din punct de vedere genetic, suntem 99 % bacterieni, deşi devenim efectiv cu o fracţiune mai umani atunci când mergem la baie!

Spector sugerează că un microbiom sănătos este cel care conţine o diversitate mai mare de organisme, a căror gamă este influenţată de alimentele pe care le consumăm.[25] Într-un experiment de nepotism inversat, Spector şi-a convins

fiul să întreprindă un studiu n = 1 (un studiu pe o singură persoană în limbaj ştiinţific) care includea o dietă de zece zile, consumând numai burgeri şi cartofi prăjiţi McDonald's. Fiul său a pierdut 40 % din diversitatea microbilor săi intestinali. Evident, această anecdotă nu dovedeşte nimic, dar experimentele cu mai mulţi voluntari arată într- adevăr că creşterea diversităţii microbiomului, împreună cu scăderea inflamaţiei, rezultă din consumul anumitor alimente, cum ar fi kefirul fermentat şi varza murată.26 În cazul gemenilor lui Spector, s-a constatat că doi microbi în special erau mai răspândiţi în cel mai slab: *Christensenella* şi *Akkermansia.* Ambele organisme sunt disponibile ca probiotice în magazinele , iar companiile se gândesc să le introducă în cerealele pentru micul dejun. Spector susţine că o dietă mai diversificată, în special în ceea ce priveşte plantele consumate, este esenţială, fără a nevoie ca aceasta să devină o modă alimentară strictă. De fapt, dieta din epoca de piatră, cu varietatea sa de nuci, fructe de pădure şi plante, poate fi preferabilă obiceiurilor noastre alimentare actuale. Analogia este una ecologică, cea a unei grădini sănătoase cu vegetaţie mixtă în comparaţie cu o monocultură de plante selectate. Orice lucru care reduce diversitatea microbiomului, cum ar fi o dietă bazată în principal pe alimente ultraprocesate, ar putea creşte riscul obezitate, precum şi să promoveze în mod independent inflamaţia şi autoimunitatea inadecvate[27].

Martin Blaser este un alt deschizător de drumuri, susţinând că utilizarea excesivă a antibioticelor se află la originea majorităţii bolilor moderne, inclusiv a obezităţii, prin efectele lor asupra microbiotei[28]. Fermierii au început să utilizeze antibiotice în furaje în anii 1940 pentru a controla infecţiile, dar au observat curând că efectele lor asupra greutăţii erau un avantaj pentru producţia de carne. Consumăm unele antibiotice din neatenţie, precum pe cele pe care le luăm în mod voluntar.

Argumentul este că produsele unor gene bacteriene ajută la controlul metabolismului energetic, cu un efect în lanţ asupra acumulării de grăsime. În mod interesant, unele experimente arată că şoarecii obezi nu mănâncă neapărat mai mult decât omologii lor slabi, deci este ca bacteriile să acţioneze într-un mod insesizabil. La fel ca în cazul studiilor privind microbiomul şi alergia alimentară (capitolul 12), a început cursa pentru identificarea bacteriilor „protectoare” specifice, pentru a descoperi modul în care acestea îşi exercită influenţa şi pentru a le exploata în scopuri terapeutice.[29] Un indiciu ar putea veni de la un medicament oral de suprimare a apetitului care stimulează hormonii şi reduce foamea prin producerea senzaţiei de saţietate. Medicamentul, denumit D3 (dar fără nicio legătură cu vitamina D3), se bazează pe defensinele umane. D3 creşte de o sută de ori abundenţa unei specii de bacterii, *Akkermansia muciniphila,* asociată şi cu o masă corporală slabă la gemenii lui Spector. Până în prezent, D3 a fost testat doar pe rozătoare şi va trebui să aşteptăm testele de siguranţă şi eficacitate la om [30]

Cum influenţează microbiomul sistemul imunitar?

După cum s-a menţionat anterior, microbiomul este esenţial pentru formarea şi dezvoltarea sistemului imunitar. Faptul că organismele din intestin fac acest lucru este susţinut de dieta cu viermi a lui Joel Weinstock, menţionată în capitolul 11. Interacţiunea dintre microbi şi metaboliţii lor din intestin afectează configurarea şi funcţionarea atât a imunităţii înnăscute, cât şi a celei adaptative[31]. Ca o ilustrare clară, şoarecii crescuţi pentru a fi lipsiţi de germeni suferă de o serie de probleme imunomodulatorii care pot fi reparate prin introducerea microbiotei de la donatori sănătoşi rozătoare sau umani. Mai direct, diferenţele în celulele T inflamatorii pot fi influenţate de administrarea unui singur tip de microb, cunoscut sub

numele de bacterii filamentoase segmentate, ceea ce a condus la căutarea altor specii care pot determina efecte benefice.[32] Dovezile conform cărora microbiomul este de vină pentru unele dintre bolile noastre cronice se bazează în principal pe astfel de modele animale[33], iar cazul uman rămâne mai circumstanţial, dar există temeri că factorii despre care se ştie că ne perturbă microbiomul, cum ar fi utilizarea excesivă a antibioticelor, scăderea infecţiilor în copilărie, creşterea numărului de operaţii cezariene şi, în special, o dietă cu alimente ultraprocesate, ne pot cauza probleme de sănătate insidioase.[28],[34] Transplantul de materii fecale este un tratament posibil pentru unii, pentru a controla obezitatea, care presupune o doză de antibiotice puternice urmată de înghiţirea excrementelor unei persoane slabe conţinute în capsule sterile („crapsules”). Dacă nu vă încântă ideea unui transplant de caca, este posibil să vă puteţi îmbunătăţi microbiomul prin simpla schimbare a regimului alimentar.

Există mult entuziasm cu privire la medicamentele care reduc obezitatea. Unul aprobat de NHS în Regatul Unit este Semaglutide, comercializat sub numele de Wegovy, aşa-numitul medicament *slab* al *celebrităţilor,* disponibil în doze mici sub numele de Ozempic pentru tratamentul diabetului de tip 2 din 2018. Acest medicament a fost inspirat de un cercetător american care studia saliva monstrului Gila, o şopârlă de deşert cu o muşcătură dureroasă. În 1992, Dr. John Eng a descoperit în veninul acestuia un hormon special despre care ştim acum că este înrudit cu glucagon-like peptide-l umană. Acesta acţionează prin conectarea semnalelor hormonale către creier, suprimând pofta de mâncare prin informarea că suntem sătui, în timp ce, în mod normal, ne-ar mai fi foame. Semaglutida este foarte eficientă, dar trebuie administrată prin injectare, deşi sunt în curs de dezvoltare tablete. Aceste medicamente, precum şi altele, cum ar fi retatrutida, care stimulează hormonii de secreţie intestinală (incretine), par fie benefice pentru o

serie de asociate obezităţii, iar cererea depăşeşte oferta. Utilizarea lor ca ajutor general pentru slăbire, deşi este din ce în ce mai răspândită, este controversată.

Unii dintre noi sunt graşi din cauza genelor noastre?35 Studiile pe gemeni şi pe familii arată că diferenţele de greutate corporală par să fie legate în proporţie de aproximativ 50% de genele pe care le moştenim, astfel încât unii dintre noi nu se pot abţine să fie graşi sau slabi. Adevăratele progrese în înţelegerea geneticii care stă la baza apetitului au fost realizate prin studierea unor afecţiuni rare, care au dezvăluit faptul că mâncatul ţine atât de minte, cât şi de stomac[36]. De exemplu, atunci când nivelul de leptină este scăzut, vă simţiţi înfometaţi, reacţia de înfometare este activată şi, dacă sunteţi una dintre persoanele rare cu gene deficiente de leptină, vă simţiţi înfometaţi tot timpul. Deşi persoanele cu deficit de leptină au fost ajutate prin simpla injectare cu proteină, spre disperarea companiilor farmaceutice, mai mult nu reduce pofta de mâncare dacă aveţi gene de leptină normale. Căile metabolice pentru leptină, precum şi alţi hormoni, circulă între centrul de control al apetitului din creier şi ţesutul adipos, pancreas şi stomac, iar în prezent se alte medicamente care să influenţeze aceste semnale[37].

Dar cum rămâne cu acei gemeni dintre care doar unul este supraponderal? Epigenetica, aşa cum s-a explicat în capitolul privind îmbătrânirea, este studiul modificărilor ADN-ului care nu schimbă codul, ci îl marchează prin adăugarea de mici etichete chimice, ceea ce duce la diferenţe subtile în expresia genelor. Este posibil să se secvenţieze genomul uman în întregime cu tehnici care dezvăluie majoritatea etichetelor chimice specifice – metilomul. Odată ce o genă este marcată prin metilare, pe măsură ce ADN- ul acesteia se replică, celulele fiice moştenesc aceleaşi mărci, astfel încât modificările pot dura o viaţă întreagă. Aceste studii arată că metilomii oamenilor sunt modificaţi de factori precum vârsta, sexul şi stilul de

viaţă. Urmărind indivizii pe o perioadă de ani, este clar că unele modificări epigenetice sunt influenţate de infecţie, iar unele dintre aceste modificări conduc la diferenţe în utilizarea glucozei şi în metabolismul energetic[38]. Există indicii că unele modificări epigenetice pot fi chiar transmise prin generaţii. Perioada critică pentru modificările epigenetice *moştenite* este embrionul în timpul sarcinii.39 Ce ar putea determina modificările epigenetice în timpul dezvoltării fătului? Un candidat este stresul de mediu, cum ar fi înfometarea, suferită de părinţi. Un studiu des citat se referă la foametea din Olanda din 1944. Femeile care au rămas însărcinate în acea perioadă au născut copii neobişnuit de mici, în ciuda unei alimentaţii normale, şi predispuşi la diabet şi obezitate, la fel ca nepoţii, astfel încât concluzia a fost că foametea a dus la modificări detectabile ale greutăţii în generaţiile următoare [40]

Lucrările pe şoareci susţin aceste idei. ADN-ul din sperma puilor de sex masculin născuţi de mame subnutrite are mai puţine grupări metil pe porţiuni de ADN care codifică gene cunoscute pentru afectarea metabolismului. Puii din generaţia următoare (nepoţii) prezintă modificări similare în expresia genelor, dar nu întotdeauna în modelele de metilare, astfel încât modificările se atenuează şi dispar în cele din urmă.[41] Alte lucrări sunt, de asemenea, în concordanţă cu ideea că alimentaţia bogată în grăsimi induce modificări distinctive în epigenomul şoarecilor care sunt transmise generaţiei următoare.[42] Efectele ar putea fi indirecte; de exemplu, modelul de metilare ar putea influenţa microbiomul intestinal, care, la rândul său, are consecinţe asupra obezităţii.[43] Există unele indicii ale unui efect direct deoarece, în cel puţin o genă care afectează obezitatea, modificările discrete ale metilării la începutul dezvoltării sunt stabile pe tot parcursul vieţii. [44]Şoarecii hrăniţi cu diete occidentale bogate în calorii au prezentat semne de inflamaţie crescută şi, chiar şi după revenirea la o dietă standard, au continuat să aibă un număr ridicat de monocite circulante care au fost stimulate mai uşor prin

intermediul receptorilor Toll-like.[45]

Sunteti nedumerit cu privire la ce să mâncaţi şi dacă să ţineţi dietă? Nu sunteţi singuri, dar progresele în înţelegerea relaţiilor complexe dintre metabolism şi imunitate vin în ajutor, deşi lent. O modalitate de înţelegere este restricţia calorică, aşa cum s-a discutat în capitolul 16, în ceea ce priveşte prelungirea vieţii. Un grup din Yale a recrutat voluntari care să consume cu aproximativ 14 % mai puţine calorii timp de doi ani, apoi le-a făcut profilul pentru a găsi indicii[46]. În comparaţie cu un grup de control, aceste persoane aveau o contracţie mai mică a timusului şi o producţie mai bună de celule T, cu alte cuvinte o imunitate adaptivă mai robustă. O moleculă specifică din trombocite, PLA2G7, a fost redusă în grăsimea de la voluntari şi, atunci când gena pentru PLA2G7 a fost eliminată la şoareci, aceasta i-a protejat de obezitate atunci când au fost hrăniţi cu o dietă bogată în grăsimi. Descoperirea ar putea deschide calea unor intervenţii care ar putea obţine aceleaşi beneficii pentru sănătate fără a fi necesară reducerea aportului caloric. Alte lucrări relevă faptul că a oferi organismului o pauză ocazională de la mâncare, postul, are beneficii pentru sănătate, inclusiv protecţia împotriva inflamaţiei, prin creşterea nivelului de acid arahidonic din sânge47.

Toxiinfecţie alimentară

Cum ne apărăm împotriva microbilor pe care îi consumăm din greşeală în alimentele contaminate? Cele mai frecvente cauze ale toxiinfecţiilor alimentare sunt bacteriile precum *Salmonella* şi *Campylobacter,* precum şi unii viruşi. Toxinele bacteriene care duc la inflamarea intestinului determină inundarea lichidului şi produc diaree apoasă. Neplăcut, da, dar toate acestea ajută la eliminarea organismelor dăunătoare. Majoritatea intoxicaţiilor, dar nu toate, sunt , însă unii dintre noi suferă de inflamaţii intestinale pe termen mai lung. Există o legătură între

intoxicaţiile alimentare şi sindromul intestinului iritabil (IBS)[48], o formă relativ uşoară a bolii inflamatorii intestinale (IBD), un termen general atât pentru colita ulcerativă, care se limitează în principal la colon, cât şi pentru boala Crohn, care poate apărea oriunde, de la gură la anus. Există, de asemenea, dovezi privind funcţionarea defectuoasă a sistemului imunitar în cazul bolilor inflamatorii intestinale din cauza retenţiei anumitor bacterii în microbiom.

Când ne oferim să facem cinste cuiva cu o băutură, spunem: „Care este otrava ta? Foarte potrivit, deoarece alcoolul este una dintre puţinele otrăvuri pe care le consumăm de bună voie în cantităţi mari. Recomandările guvernamentale cu privire la numărul de unităţi care pot fi consumate pe săptămână fluctuează, deşi, în mod derutant, acestea susţin, de asemenea, că orice alcool poate fi dăunător. * Am avut plăcerea de a sta lângă Sir Richard Doll (care a demonstrat că fumatul cauzează cancer) la prânz, în cadrul unei reuniuni a Societăţii Regale. Majoritatea invitaţilor au ales să bea apă la masă, dar, când au văzut paharul de vin al lui Sir Richard, mai mulţi i-au urmat exemplul. S-ar putea să fi descoperit ceva: graficele arată că, cu cât se consumă mai mult alcool, cu atât efectul asupra sănătăţii este mai rău, cu excepţia unei perioade în care un pahar sau două ocazionale sunt aparent mai bune decât abstinenţa completă. Aceasta ar putea fi întotdeauna o problemă de *asociere* – consumatorii uşori de alcool pot fi mai sociabili decât abstinenţii înrăiţi, de exemplu, şi se pot bucura de o viaţă mai lungă pentru că sunt mai fericiţi. Voi bea pentru asta. La fel şi Weisse şi colegii săi, care au testat atât vinul roşu, cât şi cel alb ca antimicrobiene.49 Ei le-au comparat pe ambele cu salicilatul de bismut, utilizat împotriva diareei călătorilor, pentru a *încerca să explice reputaţia legendară a vinului ca ajutor digestiv.* În cursul experimentului nu s-a vin, acesta a fost pur şi simplu utilizat în vitro pentru a testa proprietăţile sale ucigaşe împotriva *E. coli*. Din fericire, concluzia a fost că proprietatea antibacteriană este în mare

parte responsabilă de reputaţia vinului. Vinul roşu bun poate conţine, de asemenea, micronutrienţi care au un efect benefic asupra diversităţii microbiotei intestinale, deşi alcoolul îi poate !

Marinarii au reputaţia de a bea mult, probabil pe bună dreptate, deoarece apa din butoaiele din cala navei se îmbiba rapid cu mucegai. Până războaiele napoleoniene, raţia de bere pe marinar era de un galon pe zi. În secolul al XVIII-lea, romul era uşor accesibil din Caraibe şi a devenit băutura marinarilor. Legenda spune că termenul *„proof",* cu referire la conţinutul de alcool, a fost inventat de marinarii care înmuiau praf de puşcă în rom[50]. Dacă acesta încă se aprindea, atunci era „dovada" că conţinutul de alcool era de peste 57% în volum, sau 100 % proof. Acest test se bazează pe faptul că nitratul de potasiu din praful de puşcă este mai solubil în apă decât alcoolul. Echipajul bea rom puternic de două ori pe zi, ceea ce garantează dependenţa de alcool după o lungă. Berea previne dizenteria, iar consumul de vin şi bere a fost considerat chiar o protecţie împotriva holerei[51]. Avantajele găsirii unei alternative la apa contaminată sunt evidente. Aceasta sau apei pentru a face ceai, care a fost propus ca fiind motivul pentru care marile societăţi, precum China, şi marile oraşe industriale, precum Manchester, s-au putut dezvolta fără epidemii dezastruoase cauzate de apă. Totul se reduce la o ceaşcă bună de ceai.52

Organismul este bine echipat pentru a se apăra împotriva majorităţii toxinelor, în ciuda modei dietelor de detoxifiere inutile. Toxinele provenite de la microbi sunt neutralizate eficient de anticorpi, dar poluanţii din mediu, drogurile şi alcoolul sunt transformate în substanţe chimice mai puţin nocive, cu ajutorul rinichilor şi al colonului, care le elimină prin urină sau fecale. Când vine vorba de excesul de droguri şi alcool, unora dintre noi le este greu să mănânce şi să bea în mod înţelept. Printre explicaţiile controversate cu privire la motivul pentru nu respectăm această logică simplă se numără sinistrele probleme de mediu, cum ar fi substanţele

chimice care perturbă sistemul endocrin, aşa-numiţii *obezogeni.* În sprijinul acestei afirmaţii, animalelor gestante expuse în timpul gestaţiei la produse ale industriei umane, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice sau bisfenolul A, sunt mai grele decât grupurile de control[53]. Otrăvirea cu poluanţi poate avea consecinţe asupra imunităţii (imunotoxicitate), în special poluanţii organici persistenţi (cunoscuţi şi sub denumirea de substanţe chimice *pentru totdeauna),* cum ar fi pesticidele. Suntem nevoiţi să recuperăm timpul pierdut, deoarece orice efecte nocive se stabilesc numai după mulţi ani de studiu. Un exemplu este reprezentat de PCB – bifenili policloruraţi – care sunt toxici pentru peşti şi un contaminant persistent al alimentelor noastre şi care au efecte măsurabile asupra supresiei imunitare.[54] Strămoşii noştri, confruntaţi cu toxine naturale, au dezvoltat ficatul pentru a le expulza şi detoxifia, dar nu au fost expuşi la gama de poluanţi la care suntem noi expuşi.

În mod surprinzător, suntem încă doar la începutul înţelegerii relaţiilor complexe dintre alimentele pe care le consumăm, microbiota noastră şi sistemele de apărare ale organismului nostru.

* Cuvântul „vitamină” este un amestec de vital şi amină.

* Metabolismul este întregul set de reacţii de menţinere a vieţii, descompunerea compuşilor şi fabricarea altora, conversia alimentelor în noi, pentru a o spune pe scurt.

* Diabetul de tip 2 este diferit de diabetul autoimun sau de tip 1 (capitolul 11), în care sistemul imunitar atacă celulele producătoare de insulină din pancreas.

* Recomandările guvernamentale sunt pline de probleme. În 2016, recomandarea guvernului a fost o limită săptămânală de 14 unităţi atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei, afirmând în acelaşi timp că nu există un nivel sigur de consum de alcool, ceea ce, potrivit Financial Times,

reprezintă mesaje contradictorii. În acelaşi timp, profesorul statistician Sir David Spiegelhalter a raportat că consumul maxim de alcool nu este mai periculos decât vizionarea de filme sau consumul de sandvişuri cu bacon. (Aceasta nu este o autorizaţie de a bea în fiecare seară; mai degrabă ilustrează faptul că riscurile sunt relative, iar orientările sunt pline de dificultăţi).

21

Lanţul de comandă

Neuroimunologie

Cercetările recente relevă multe legături nesperate anterior între sistemul nostru nervos central şi sistemul nostru imunitar. În creier şi în jurul acestuia, proteinele şi celulele din repertoriul imunitar contribuie la remodelarea neuronilor. Imunitatea noastră este interconectată cu bunăstarea noastră mentală, afectând totul, de la dispoziţie şi stres la depresie. Neuroimunologia, aflată la vârful de lance al cercetării, a fost impulsionată de oamenii de ştiinţă care au fost dispuşi să pună la îndoială status quo-ul. 1

Răspunsul la rănire sau infecţie este în mare parte autonom, nu este ceva asupra căruia avem un control activ, conştient. În acest moment, celulele fagocitare elimină microbii rătăciţi sau detritusurile din tine şi din mine. Fără nicio intervenţie conştientă evidentă, sistemul imunitar trimite armate

5 5 7

de anticorpi şi celule din sânge la locurile de infecţie sau de rănire, pentru a se ocupa de ofensatoare, indiferent cât de mică. Cu toate acestea, cercetări recente arată că sistemul nostru imunitar de apărare şi sistemul nervos central sunt coordonate în multe feluri şi se influenţează reciproc.

Timp de mulţi ani, creierul a fost ignorat atunci când ne-am gândit la imunitate. Am fost chiar învăţaţi că creierul nu este accesibil sistemului imunitar, o presupunere care s-a dovedit a fi greşită. Acum ştim că vasele leagă direct creierul de circulaţia limfatică, transportând fluide, făcând să circule celulele imunitare şi eliminând deşeurile. Ştim, de asemenea, că există mai multe linii de comunicare între creierul nostru şi sistemul imunitar, unele legate prin neuroni, altele indirecte, prin hormoni, citokine, celule T

circulante şi monocite care accesează creierul, evaluând continuu starea noastră de sănătate.2 S-a propus chiar ca celulele imunitare să funcţioneze ca un „ecosistem” la graniţele creierului, un concept inspirat de dialogul încrucişat dintre ciupercile care stau la baza rădăcinilor pădurii.[3] Structuri speciale care adăpostesc celulele imunitare sunt situate acolo unde nervii ies din craniu, deasupra nasului, de exemplu, oferind o cale rapidă de răspuns la viruşii care pătrund acolo.[4] Am realizat, de asemenea, că unele componente imunitare cheie, precum complementul şi celulele cunoscute sub numele de celule microgliale,* reglează tăierea sinapselor neuronale. Recent, s-a descoperit, de asemenea, că ochiul face legătura cu creierul printr-o autostradă imunologică a limfatici unici[5]. Cercetătorii au descoperit că vaccinurile administrate în partea din spate a ochiului induc răspunsuri imune la infecţiile virale din sistemul nervos central şi că această cale poate fi utilizată chiar şi pentru tratarea tumorilor cerebrale.

Pe lângă interacţiunea cu celulele şi hormonii, legături neuronale cu creierul şi organele prin intermediul nervilor vagi, cei mai lungi din corp, care transmit informaţii despre durere, atingere şi temperatură de la o serie de organe, în special intestinul. Neuronii sunt localizaţi şi în limfatici, unde sunt generate răspunsurile imune. Stimularea răspunsurilor imunitare la şoarecii de laborator duce la creşterea numărului acestor neuroni în limfatici care se măresc.[6] Aşadar, instalaţiile sanitare şi cablurile dintre sistemul nostru imunitar şi sistemul nostru nervos sunt prezente din abundenţă. Cum determinăm modul în care acestea comunică? După cum se subliniază mai jos, o serie de abordări disparate au început să acest domeniu de cercetare intrigant.

Mintea peste materie

Cercetările privind efectele minţii asupra imunităţii,

cunoscute mai degrabă sub numele de psihoneuroimunologie, au fost iniţiate de Robert Ader şi Nicholas Cohen de la Universitatea din Rochester (SUA) în 1975.[7], [8] Aceştia au condiţionat şobolani experimentali hrănindu-i cu apă cu zahăr care conţine ciclofosfamidă, un medicament care suprimă sistemul imunitar, apoi au imunizat aceste animale condiţionate, împreună cu animale de control necondiţionate, cantitatea de anticorpi produsă de ambele grupuri. Aşa cum era de aşteptat, animalele condiţionate au fost imunosupresate: au produs mai puţini anticorpi decât animalele de control. Ceea ce a fost surprinzător a fost faptul că, ulterior, atunci când şobolanii condiţionaţi au fost hrăniţi doar cu apă cu zahăr, aceştia au produs din nou mai puţini anticorpi decât grupul de control. Gustul zahărului a produs un semnal care a fost suficient pentru a suprima producţia de anticorpi la aceşti şobolani.

Acest lucru a demonstrat că ceva atât de întâmplător precum gustul poate influenţa cumva sistemul imunitar. Un studiu similar efectuat pe subiecţi umani în 2012 a arătat că o băutură dulce înţesată cu un imunosupresor poate fi înlocuită după un timp doar cu apă cu zahăr, cu efecte similare asupra producţiei de citokine.9

Ideea că mintea ne poate afecta sănătatea, psihosomatica, a început cu grecii. Platon propunea că „o parte nu poate fi bine decât dacă întregul este bine”. O interpretare modernă a acestei idei, medicina holistică, valorifică o perspectivă mentală, emoţională şi fizică pozitivă pentru a ajuta la vindecare şi bunăstare. Unii pacienţi îmbrăţişează această idee încercând să îşi vizualizeze corpul luptând împotriva bolii în speranţa de a obţine o vindecare[10]. Ei îşi imaginează că doresc ca mintea să se ocupe de problemă, creând imagini mentale ale ceea ce este necesar. Cărţi precum *Authors of Our Own Misfortune*[1] şi *The Création ofHealth*[12]oferă o varietate de opinii privind legăturile dintre starea mentală şi boala fizică. Acupunctura se poate baza pe aceasta, iar tehnicile de relaxare, cum ar fi

respiraţia profundă, exerciţiile fizice şi meditaţia sunt considerate benefice prin reducerea stresului. Un alt indiciu al puterii minţii asupra sănătăţii este faptul că se poate dovedi că placebo-urile sunt benefice, în special în cazul afecţiunilor aflate la graniţa dintre psihologie, durere şi boală fizică [13]. Chiar şi atunci când ni se spune că primim un placebo, poate totuşi să ajute la ameliorarea simptomelor. La fel se poate întâmpla şi cu manierele pozitive ale medicilor sau cu eforturile pacientului de a fi optimist, după cum analizează David Robson în *lucrarea The Expectation Effect ^Efectul aşteptării*)[14]. Până acum, cercetarea tradiţională a avut puţin succes în identificarea mecanismelor care stau la baza acestor fenomene şi a modului în care acestea ar putea afecta rezistenţa la boală, dar acest punct de vedere începe să se schimbe.

Dacă creierul poate dirija într-o anumită măsură sistemul imunitar, este posibil să se identifice ce zone ale organului sunt implicate? Pentru a aborda acest aspect, cercetarea condusă de Aysa Rolls de la Institutul de Tehnologie din Israel a monitorizat activitatea cerebrală a şoarecilor după ce inflamaţia a fost indusă chimic în intestinele lor. Când aceste animale şi-au revenit, cercetătorii au reactivat setul specific de neuroni din creier care au fost activaţi de atacul chimic iniţial şi au constatat că inflamaţia a reapărut în acelaşi loc din intestin. Cu alte cuvinte, creierul pare să fie capabil să instruiască un anumit ţesut să fie inflamat. Acest lucru este uimitor. Dacă creierul este capabil să retransmită simptomele către un loc distinct din organism, poate că acest lucru ar putea ajuta la explicarea bolilor psihosomatice.

Rolls subliniază faptul că relaţiile dintre emoţiile noastre şi sănătatea noastră fizică nu ar trebui să ne surprindă. La fel ca sistemul imunitar, creierul este esenţial pentru apărarea noastră; ambele sunt preocupate de învăţarea de a face faţă adversităţilor neprevăzute. Atât sistemul nervos, cât şi cel imunitar au ca scop supravieţuirea, deoarece integrează

informaţii pentru a ne îndepărta de pericol, fie direct, prin interacţiuni neuronale, fie indirect, prin intermediul citokinelor.15 Memoria imunitară, aşa cum am văzut în capitolul 14, implică învăţarea de a face faţă unei infecţii prin utilizarea unei expuneri anterioare sau a unui vaccin, în pregătirea pentru un episod mai grav în viitor. Creierul nostru are un rol defensiv cvasiparalel, un exemplu simplu fiind modul în care ne protejează stocând amintiri despre anumite alimente sau infecţii, astfel încât să le putem evita în viitor. O singură doză de otrăvire *cu Salmonella* de la o îngheţată cumpărată de pe stradă în vacanţă este suficientă pentru ca noi să evităm acel vânzător, precum şi îngheţata, pentru o bună perioadă de timp. Experimentele încep să dezvăluie modul în care detectarea imunitară a alimentelor poate promova un astfel de comportament de evitare [16]

Rolls merge mai departe în identificarea zonelor din creierul şoarecilor care afectează în mod direct răspunsurile imunitare. Folosind tehnici de ultimă generaţie, ea a găsit o modalitate de a identifica seturile de neuroni care se activează ca răspuns la infecţii sau leziuni într-un anumit ţesut, cum ar fi intestinul în exemplul dat mai sus. Într-un set de experimente, activarea unei zone specifice a creierului, VTA, a declanşat modificări imunitare care au redus ţesutul cicatricial din inima afectată.[17] Dacă se confirmă, această lucrare ar putea avea implicaţii în gestionarea consecinţelor atacurilor de cord la pacienţi, deoarece cicatricile rezultate din lipsa de sânge la inimă nu sunt, în general, înlocuite cu ţesut sănătos. În interpretarea acestei lucrări, Rolls speculează că creierul deţine un fel de reprezentare a stării imunologice a organismului într-un proces pe care îl numeşte *imunocepţie* .18,[19]Neurobiologii folosesc termenul *engram* pentru o urmă de memorie,

astfel încât Rolls numeşte imaginea sistemului imunitar din creier *imunengramă,* o urmă de memorie comună în creier, care oferă o hartă vie a stării imunitare în ţesuturi.

Poţi muri din cauza unei inimi frânte? Takotsubo este un exemplu grăitor de dominare a minţii asupra materiei: o cardiomiopatie indusă de stres (cunoscută şi sub numele de sindromul inimii frânte) şi descrisă pentru prima dată în Japonia în 1990. În această afecţiune, care apare mai ales la femeile de peste 50 de ani, principala cameră de pompare a inimii, ventriculul stâng, este slăbită ca urmare a unui stres emoţional sau fizic sever.

Stres

A crescut stresul în societatea modernă şi, dacă da, ne-a afectat imunitatea? Stresul este dificil de măsurat – unii dintre noi gestionează cu uşurinţă situaţii pe care alţii le consideră intolerabile. Pentru a depăşi dificultăţile legate de măsurarea obiectivă a stresului, profesorul Michael Marmot a demonstrat, în cadrul intrigantului „studiu Whitehall”, că, cu cât publici aveau un grad mai înalt, cu atât aveau mai mult control asupra propriei vieţi, mai multă autonomie şi o speranţă de viaţă mai mare.[20] Curios de acest lucru, le arăt uneori viitorilor studenţi la medicină o hartă a incidenţei bolilor în Regatul Unit şi îi întreb de ce există mai multe vizite la spital într- un district sărac în comparaţie cu cele din zonele bogate. În continuare, majoritatea studenţilor provin din una dintre zonele mai bogate ale ţării şi spun ceva despre faptul că medicii sunt mai buni în Mayfair decât în Stoke- on-Trent. Dar, după cum continuă să demonstreze lucrările lui Marmot, bolile şi starea precară de sănătate au un impact mai redus la multe niveluri în rândul populaţiilor în care oamenii sunt înstăriţi şi bine hrăniţi. În mod clar, relaţia dintre stres, alimentaţie, mişcare, sărăcie şi sănătatea mintală este legată în mod complex de bunăstarea noastră culturală şi emoţională.

Efectul stresului cronic asupra inflamaţiei poate fi măsurat în mod direct prin urmărirea modificărilor fiziologice la nivel molecular, unde este clar că stresul programează imunitatea în mod dăunător.21,[22] Stresul este asociat cu

crize la bolnavii de boli intestinale inflamatorii, precum şi la astm, după cum a exemplificat Vivaldi (capitolul 12). Un model murin de boală inflamatorie intestinală arată că stresul cronic determină producerea de glucocorticoizi de către glanda suprarenală. Rezultatul este inflamaţia, iniţiată de celulele care în mod normal susţin neuronii, numite celule gliale, în intestin, care instruiesc monocitele să producă citokine inflamatorii[23].

O serie de alte mecanisme au fost propuse pentru a explica modul în care stresul afectează negativ sănătatea noastră imunitară. De exemplu, stresul mobilizează neutrofilele în circulaţie şi limfocitele în măduva osoasă.
Atunci când suntem stresaţi, neuronii infiltraţi în organele noastre eliberează noradrenalină, care ne pune în modul „luptă sau fugi”. Celulele T şi macrofagele din ţesuturi au receptori care detectează această noradrenalină, ceea ce le poate face „epuizate” şi mai puţin eficiente [24],[25]Aceste perturbări ale sistemului imunitar pot creste apoi susceptibilitatea la infecţii, creând un cerc vicios.

Materia peste minte

Ştim cu toţii că bolile ne solicită atenţia şi ne obligă să ne odihnim; ne comportăm diferit, ne pierdem motivaţia, ne pierdem pofta de mâncare şi evităm interacţiunile sociale. Ne maximizăm resursele pentru a sprijini recuperarea şi repararea. Într-adevăr, este bine stabilit că, atunci când suntem infectaţi, unele dintre citokinele care intră în circulaţie ne fac febră şi somn. Senzorii din organele noastre transmit semnale prin intermediul neuronilor care îsi înfăsoară vreascurile în jurul vaselor de sânge, spunând creierului cum ne simţim. Durerea, unul dintre semnele distinctive ale inflamaţiei menţionate în capitolul 5, ne face să stim fără echivoc că ceva nu este în regulă. De asemenea, unii neuroni sunt dedicaţi transmiterii de informaţii către creier cu privire la o infecţie. În amigdalele noastre, de exemplu, un set specific de neuroni trimite

semnale direct către creier ca răspuns la o infecţie precum gripa. La soareci, aceste semnale induc schimbări de comportament, cum ar imobilitatea, şi furnizează informaţii despre localizarea infecţiei.

Una dintre citokinele-cheie produse în mod normal ca răspuns la infecţie este interferonul. Cercetătorii de la Universitatea din Virginia au descoperit că dezactivarea genei care codifică interferonul la rozătoare a afectat regiuni ale creierului acestora care făcut soarecii mai puţin sociabili.26 S-ar putea ca noi, la fel ca şoarecii, să fim programaţi să ne stimulăm imunitatea atunci când socializăm, deoarece în aceste situaţii intrăm în contact cu mai mulţi agenţi infecţioşi?

Poate vă întrebaţi cum îşi dau seama cercetătorii dacă un şoarece este

5 5 5

sociabil. Ei pun şoarecele într-o cameră centrală cu camere laterale, dintre care una conţine un şoarece necunoscut, iar cealaltă este goală. În acest *test de sociabilitate cu trei camere,* timpul pe care şoarecele îl petrece explorând necunoscutul din camera laterală este comparat cu timpul pe care îl petrece în camera goală. Pentru a verifica sociabilitatea şoarecelui, după ce acesta sa împrietenit cu primul străin, un al doilea şoarece necunoscut este plasat camera goală. Preferinţa şoricelului pentru interacţiunile noi este măsurată prin timpul pe care îl petrece adulmecând în jurul fiecărei camere şi prin numărul de ori în care se duce şi se întoarce pentru a vedea ce fac noii cunoscuţi. echivala cu adevărat acest comportament cu ideile noastre despre sociabilitatea umană? Testul s-a dovedit a fi util în corelarea comportamentului autist al şoarecilor cu diferenţele în funcţiile lor cerebrale. Unele tulpini consangvinizate prezintă diferenţe constante, în acelaşi mod în care diferite rase de câini pot fi prietenoase şi drăgălaşe sau agresive şi irascibile. Temperamentul poate să nu fie atât de subtil subiectiv pe cât ne place să ne

imaginăm.

Cele cinci simţuri familiare sunt vederea, sunetul, mirosul, atingerea şi gustul, dar unii propun ca al şaselea simţ să fie fie simţul organelor noastre, cum ar fi intestinul, prin intermediul nervului vag, sau simţul poziţiei sau al mişcării. Jonathan Kipnis, autorul principal al studiului privind interferonul menţionat anterior, sugerează că sistemul imunitar ar trebui să fie considerat al şaptelea simţ al nostru, în care moleculele imunitare, cum ar fi interferonul, declanşează neuronii într-un mod care este „simţit”[27].

într-adevăr compara detectarea microbilor de către sistemul nostru imunitar, ceva de care nu suntem , cu simţurile noastre familiare? Kipnis susţine toţi stimulii care intră în creier sunt interconectaţi. Mâncarea, de exemplu, este simţită diferit dacă nu o putem mirosi sau simţi textura ei. În mod similar, moleculele sistemului imunitar ne pot influenţa celelalte simţuri, făcându-ne să ne pierdem apetitul şi să ne simţim somnoroşi dacă suntem bolnavi, de exemplu, afectându-ne chiar sociabilitatea şi nevoia de a fi consolaţi.

În cadrul celor mai recente cercetări privind interacţiunea sistemului imunitar cu creierul, au fost identificate celule în trunchiul cerebral care detectează semnalele imunitare din organism şi reglează inflamaţia. Aceste celule nervoase acţionează ca un termostat pentru a se asigura că inflamaţia este controlată la nivelul corect. Semnalele sunt transmise creierului de două seturi de neuroni din nervul vag; unul care răspunde la moleculele pro- şi celălalt la cele antiinflamatorii.28 Poate că în viitor vom putea învăţa să gâdilăm aceşti neuroni pentru a reduce inflamaţia în autoimunitate. Susţinătorii yoga susţin că respiraţiile diafragmatice lungi ajută în acest sens, încurajând nervii vagi să spună creierului să relaxeze organismul şi, eventual, să controleze inflamaţia.

Avem tendinţa de a crede că creierul se află la volan,

conducându-ne prin viaţă prin deciziile pe care le luăm. Potrivit lui Sarah Garfinkel, de la University College London, concepţia noastră despre noi înşine ca un creier care dă instrucţiuni corpului – de *la creier la corp* – poate fi pusă literalmente pe : se foarte multe *lucruri de la corp la creier.* Majoritatea funcţiilor , inclusiv cele ale microbiomului şi răspunsurilor imunitare, se desfăşoară fără a fi nevoie de o gândire conştientă. Inima are o legătură directă cu creierul şi ghidează modul în care gândim şi simţim. O regiune în formă de semilună a creierului, cortexul insular anterior, traduce senzaţiile corporale, cum ar fi viteza bătăilor inimii, în experienţă emoţională. Stările noastre fizice şi emoţionale sunt recunoscute în mod inconştient, sau conştient, şi la ele se răspunde. Există un termen pentru aceasta: interocepţie[29].

Poate că nu ar trebui să fim surprinşi de faptul că sistemele imunitar şi nervos sunt foarte integrate, deoarece, aşa cum a sugerat Rolls mai devreme în acest capitol, ambele percep ameninţările, deşi în moduri foarte diferite[30]. Şi sistemele nostru imunitar şi nervos împărtăşesc un limbaj comun, deoarece unele molecule mici sunt folosite pentru comunicare de ambele. Un exemplu este neurotransmiţătorul GABA, care este secretat de celulele B şi funcţionează în activarea imunitară[31].

5 5

Am trecut de la ideea că creierul este o citadelă, izolată de apărarea organismului, la găsirea unor legături multiple între acesta şi imunitatea organismului, şi nu este surprinzător faptul că unele dintre aceste legături se referă la un sediu important al sistemului imunitar: intestinul şi microbiomul său. Gérard Eberl, de la Institutul Pasteur din Paris, propune ca microbiomul intestinal să aibă efecte enorme asupra sistemului nervos, în plus faţă de efectele sale asupra imunităţii. Experimentele sale arată că peptidele bacteriene ajung creier, unde interacţionează direct cu neuronii, afectând totul, de la tiparele de somn la

apetit[33]. Una dintre ideile sale este că informaţiile desprinse din astfel de produse, fabricate de bacteriile din intestin, sunt utilizate de creierul nostru pentru a monitoriza tipurile de alimente pe care le . Nivelul citokinelor circulante şi al LPS-ului bacterian este, de asemenea, detectat într-un fel neuroni[34]. Se propune ca sistemul nostru imunitar şi sistemul nostru nervos să se întrepătrundă în mod constant în acest mod şi în legătură cu senzaţiile noastre, cum ar fi cele de durere şi stare de rău. Una dintre cele mai surprinzătoare descoperiri este că o stare depresivă poate fi transmisă de la un individ la altul prin transferul microbiomului[35]. Se sugerează chiar că compoziţia microbiomului influenţează tulburări neurologice boala Alzheimer, schizofrenia şi anxietatea excesivă[36].

Michal Schwartz, de la Institutul Weizmann din Israel, se întreabă de ce creierul şi măduva spinării şi-au pierdut capacitatea de reparare după leziuni? Munca sa din ultimele două decenii identifică celulele imunitare, cum ar fi celulele T circulante şi monocitele/macrofagele, care sprijină sănătatea creierului prin facilitarea reparării. Ea propune un concept radical pe care îl numeşte „autoimunitate protectoare”, sugerând că recunoaşterea antigenelor proprii în sistemul nervos central, în loc să provoace o autoimunitate distructivă, este de fapt un mecanism de promovare a reparării. Implicaţia, susţinută de experimente pe rozătoare, este că suprimarea locală a imunităţii sau a traficului de celule imune în creier şi în SNC poate exacerba demenţa. dezvoltă terapii care implică vaccinarea sau inhibarea punctelor de control (capitolul 15) pentru a combate boala Alzheimer.

Descoperirile recente tentante continuă să dezvăluie şi alte comunicări neaşteptate între sistemele imunitar şi nervos. De exemplu, celulele T reglatoare asociate heroinei par să medieze simptomele de sevraj opioid prin efectele lor asupra sinapselor neuronale37 . Aceste celule sunt generate ca răspuns la prezenţa *Staphylococcus aureus,* în

mod normal o bacterie benignă prezentă pe piele. Celulele T se angajează în imunitatea preventivă faţă de bacterie, făcând legătura între sistemul imunitar şi cel nervos pentru a promova repararea neuronală.[38] Neuronii senzoriali induc, de asemenea, vindecarea de către macrofagele din piele în urma arsurilor solare.[39]

După cum s-a menţionat anterior, alte lucrări sugerează că celulele imune din creier, inclusiv celulele microgliale şi T, pot avea un rol direct în reducerea sau remodelarea conexiunilor neuronale.[40] Moleculele MHC şi alte componente ale sistemului imunitar, complementul C1q şi C4, sunt, de asemenea, implicate în aranjarea arhitecturii sistemului nervos central.[41] Aceste constatări au condus la iniţiative de cercetare a deteriorării neuronale, facilitată de regulatorii imuni, în boli precum Alzheimer. Şi celule precum astrocitele produc citokine, precum interleukina-33 şi interferonul, care stimulează, de asemenea, remodelarea sinapselor neuronale[42]. Unele dintre componentele noastre imunitare pot fi chiar implicate în formarea memoriei: TLR9 este unul dintre receptorii noştri asemănători Toll, important pentru detectarea ADN-ului viral, dar s-a propus, de asemenea, că ajută la repararea daunelor provocate ADN-ului pentru a susţine sănătatea neuronală în formarea memoriei[43]. Alte celule, limfocitele înnăscute, inhibă unii neuroni din creierul în dezvoltare al sugarilor şi se pare că şoarecii cărora le lipsesc aceste celule sunt mai puţin sociabili[44].

Pe scurt, sistemul imunitar al organismului are un impact asupra creierului în mai multe moduri. Acesta poate avea un efect direct şi dăunător prin intermediul afecţiunilor autoimune, cum ar fi cea documentată în cartea lui Susannah Cahalan, *Brain on Fire,* sau afecţiunea narcolepsiei, ambele menţionate în capitolul 11, şi se suspectează că alte afecţiuni neurologice, unele grave, altele uşoare, pot fi afectate sau chiar cauzate de inflamaţie. Alte afecţiuni psihiatrice pot fi, de asemenea,

cauzate de inflamaţii sau autoimunităţi nesuspectate, deoarece starea de spirit scăzută sau depresia asociate cu autoimune comune, cum ar fi artrita reumatoidă, pot fi ameliorate de medicamente antiinflamatoare. De asemenea, experimentele cu şoareci fără germeni indică faptul microbiomul afectează dezvoltarea minţii noastre în măsura în care influenţează anxietatea şi afecţiunile grave precum schizofrenia. Efectele minţii asupra bolilor sunt mai greu de stabilit, însă lucrările lui Marmot arată în mod clar o corelaţie între statutul social şi susceptibilitatea la o serie de boli infecţioase şi neinfectioase, inclusiv boli de inimă şi cancer, obezitate şi longevitate.[1] [5] [5] [5]

Aceste exemple mai degrabă deconectate arată cum acest domeniu nou şi interesant al imunologiei este plin de observaţii surprinzătoare, ale căror implicaţii abia acum apar. Ruslan Medzhitov, om de ştiinţă la Yale, compară noile descoperiri privind controlul creierului asupra imunităţii cu *un eveniment de tip lebădă neagră* : ceva total nesperat, dar care, odată dezvăluit, are un sens perfect.45 Unii susţin creierul este cel mai complex lucru din univers. Sistemul nostru imunitar ar putea fi la fel complex. Luate împreună, creierul şi imunitatea, uimesc mintea combinată.

* Microglia vine de la „lipici mic”. Acestea sunt celule imune din creier. Extrem de dinamice, ele răspund la patologie şi monitorizează integritatea circuitelor neuronale.

Epilog

Război sau pace

Protecţia completă împotriva infecţiilor şi a bolilor nu este posibilă, având în vedere numeroasele ameninţări existente şi emergente, dar, prin înţelegerea sistemului nostru imunitar, poate că ne putem strădui să evităm bolile grave şi să le mai bine în viitor. Pe măsură ce vom afla mai multe despre sistemul nostru de apărare, vom fi într-o poziţie mai bună pentru a înţelege modul în care modul nostru de viaţă influenţează unele dintre bolile cronice de care suferim.

Sistemul nostru imunitar este extins

Ca răspuns la întrebarea Prolog – Ce este imunitatea? – începem să apreciem cât de cuprinzătoare şi elaborată este. Sistemul nostru de apărare nu doarme niciodată. Nu este doar o idee de ultim moment, un set nesemnificativ de celule albe din sângele nostru, ci mai degrabă o reţea masivă şi sinuoasă, de o complexitate deosebită, care afectează fiecare celulă, este integrată în fiecare ţesut, se în inima noastră, pătrunde în noi precum venele în brânza albastră. În plus faţă de apărarea împotriva infecţiilor, este implicată în repararea uzurii, în curăţarea şi menţinerea ţesuturilor şi este intim asociată cu sistemul nostru nervos, intestinul, metabolismul, reproducerea şi chiar cu partenerului. De fapt, nicio faţetă a bunăstării umane nu scapă influenţei sale, chiar şi bolile de inimă şi accidentele vasculare cerebrale, deoarece celulele imunitare asigură sănătatea şi menţinerea inimii şi a vaselor de sânge. 1 Ea este implicată în multe afecţiuni care nu au fost suspectate anterior. Imunitatea noastră influenţează şi, în unele cazuri, cauzează numeroasele afecţiuni cronice de care suferim, de la ulcer la gută, de la psoriazis la psihoză2 , precum şi boli

afectate de microbii care trăiesc în noi şi pe noi. De asemenea, ea poate provoca daune devastatoare organismului – septicemie şi şoc septic – dacă acesta nu răspunde corespunzător la infecţie.

În această carte am abordat doar câteva dintre conceptele cele mai bine stabilite, iar cercetările continuă să dezvăluie tot mai multe celule şi molecule imunitare specializate, cu roluri nesperate până acum. Am învăţat că sistemul imunitar este bine reglat. Acesta este calibrat în primii ani de viaţă prin expunerea la microbi, astfel încât să fie atât de distructiv pe cât este necesar; termostatul imunitar este ridicat la un nivel atât de ridicat pe cât poate fi tolerat, până în pragul autodistrugerii. Am învăţat cum să îl manipulăm pentru a face faţă infecţiilor, a lupta împotriva cancerului şi a accepta organe transplantate. Un factor pe care nu îl putem influenţa este gama de variante ale genelor de apărare pe care le moştenim. sunt numeroase, diferă de la o persoană la alta, iar cele pe care le moştenim nu se potrivesc întotdeauna mediului în care trăim. Totuşi, un factor pe care îl putem schimba este modul în care stilul nostru de viaţă ne afectează imunitatea.

Microbii problematici continuă să ne molesteze

Unii microbi ne-au fost transmise pe ascuns timp de milenii şi au rămas cu tenacitate printre noi. Societăţile izolate de vânători-culegători, necontaminate de exploratori, invadatori şi evanghelişti care au adus cu ei boli noi, cum ar fi variola, adăposteau organisme care ne sunt familiare şi acum, cum ar fi herpesul, varicela, Epstein-Barr (EBV), hepatita B, *M. tuberculosis* şi citomegalovirusul (CMV), precum şi unii viermi paraziţi. Aceşti agenţi au devenit endemici în populaţiile cu densitate scăzută prin dezvoltarea unor mecanisme complexe de eludare a imunităţii şi încă fac ca încercările noastre de vaccinare să fie încăpăţânate de ineficienţă. Trebuie să adaptăm la ceea ce nu putem rezista şi este posibil ca, la fel ca microbiota

noastră, viruşii pe care îi găzduim de mii de ani, precum herpesul, CMV şi EBV, să joace chiar un rol pozitiv în modelarea sistemului nostru imunitar. De obicei în stare latentă, orice situaţie în care sistemul imunitar al gazdei este slăbit le oferă ocazia să reapară şi să fie transmise următoarei gazde.

Unele dintre aceste boli bacteriene şi parazitare rezistă tuturor încercărilor noastre de a scăpa de ele. De exemplu, se estimează că un sfert din populaţia lumii este infectată cu bacteria TB şi că 10 milioane de oameni îmbolnăvesc de tuberculoză activă în fiecare an, aceasta fiind principala boală infecţioasă ucigaşă din lume. Un alt flagel, malaria, a rezistat eforturilor de a o controla, dar, din fericire, noi vaccinuri sunt acum orizont.

Eradicarea organismelor infecţioase care infectează mai multe specii este o deosebită3. Printr-un proces numit transmitere zoonotică, organismele sar din speciile în care pot coexista în mod benign, inclusiv antraxul (de la manipularea carcaselor de animale), dengue (maimuţe), Ebola (lilieci), HIV (de la cimpanzei)[4], febra Q (bovine), lepra (posibil de la veveriţe), rabia (câini şi alte animale), SARS-CoV-2 (posibil de la lilieci sau pangolini), tulpini de gripă (de la găini) şi, în trecut, paraziţii malariei (de la gorile). Aceşti agenţi au co-evoluat cu gazdele lor şi este posibil să fi ajuns la un impas, dar în cazul nostru rezultatul este incert. După cum arată pandemia Covid-19, pe măsură ce ne aglomerăm, trăind şi lucrând în apropierea altor specii, nu numai a celor necunoscute[1]*)' riscăm să ne infectăm mai mult. Până la Covid-19, gripa a fost considerată cea mai probabilă cauză a unei pandemii globale catastrofale, deoarece trece de la specii rezervor, cum ar fi găinile, raţele şi porcii, adesea ţinute în condiţii insalubre. Fermele la scară industrială cu mii de animale ţinute în imediata apropiere sunt potenţiale terenuri de reproducere a agenţilor infecţioşi, cu siguranţă pentru animalele în sine, dar şi potenţial pentru noi. Riscul unei noi

pandemii de gripă devastatoare rămâne ridicat, deoarece gripa îşi schimbă continuu antigenii, făcând vaccinurile ineficiente.

Tehnicile moderne ne permit să prelevăm rapid probe de virusuri noi din specii şi, aşa cum am menţionat în primul capitol, oriunde căutăm prin reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), găsim mii de virusuri noi, nemaivăzute până acum. Naturaliştii victorieni, catalogatori avizi, ar fi în elementul lor. Din fericire, doar un număr foarte mic dintre aceşti viruşi ne infectează, deoarece, fiind adaptaţi la alte specii gazdă, nu dispun, în general, de mecanismul molecular necesar pentru a se lega şi a se dezvolta în celulele umane. Cu toate acestea, acestea suferă mutaţii continue, iar un eveniment întâmplător, o formă uşor diferită a unei proteine, ar putea schimba status quo-ul. Cu cât avem mai multe interacţiuni cu speciile sălbatice, cu atât este mai probabil ca unul dintre aceste evenimente rare să aibă loc. În populaţiile mici, viruşii noi aveau puţine şanse să se răspândească la scară largă. Acum, că majoritatea dintre noi trăim în aglomerări mari, uneori aproape de animale infectate, suntem vulnerabili.

După cum a observat Darwin, suntem înrudiţi cu toate celelalte animale prin *descendenţă cu modificări.* Având în vedere că 99 % din genele noastre sunt recunoscute la cimpanzei, este uşor înţeles cum unii dintre viruşii lor ar putea considera colonizarea noastră doar un pas lateral. Liliecii, deşi nu sunt atât de apropiaţi de noi ca cimpanzeii, au totuşi multe proteine similare cu ale noastre şi sunt o specie rezervor frecventă pentru viruşii responsabili de boli precum Hendra, Nipah, Marburg, Ebola, SARS şi MERS. De ce liliecii nu suferă de aceste virusuri? Este posibil ca, la fel ca mangabeys şi SIV, sistemul lor imunitar să le permită să transporte anumiţi microbi fără a fi penalizaţi şi, în loc să lupte împotriva lor, strategia lor este toleranţa, evitând prea multă inflamaţie şi imunitate distructivă.5 De asemenea, trebuie să ţinem cont de faptul că, oricât de

devastatoare ar fi, pandemia Covid-19 ucide „doar” un procent dintre noi, în special bătrânii şi infirmii şi, din câte ştim, ar putea face acelaşi lucru şi în cazul liliecilor. Dar într-o specie cu o lungă istorie de infecţii, viruşii tind să se atenueze, aşa cum Covid-19 ar putea face în cele din urmă cu noi; impactul distructiv al celor mai virulente infecţii scade după un timp, cum ar fi coronavirusurile endemice care cauzează răcelile comune. Un microb parazit prea distructiv pentru gazda sa nu va obţine decât o victorie pyrrhică, deoarece, dacă nu evoluează pentru a nu provoca anihilarea totală, va rămâne în cele din urmă fără victime. În orice pandemie, se ajunge la un echilibru, *imunitatea de turmă*,* prin care majoritatea suferă de simptome mai puţin severe, iar atât parazitul, cât şi gazda se descurcă bine.

Dinamica bolilor este dificil de prezis. În 1950, Australia a avut o problemă cu supraabundenţa de iepuri sălbatici, importaţi iniţial în 1788 de coloniştii englezi ca sursă de hrană. O idee aparent strălucită a fost aceea de a introduce virusul mixomului de la iepurii sud-americani, la care animalele colonizate erau sensibile. Acest experiment a fost considerat un mare succes, deoarece aproape 100 % dintre iepuri au sucombat virusului. După un timp, schimbările în ceea ce priveşte infectivitatea şi virulenţa virală au cântărit împotriva rezistenţei gazdei, iar dimensiunea populaţiei a început să crească din nou, deoarece grupurile izolate erau mai puţin susceptibile de a fi infectate. Fluctuaţiile acestui compromis mortal au continuat, iar iepurii europeni rezistenţi la mixom (deşi până acum ar trebui considerăm ca fiind australieni naturalizaţi) săltau fericiţi alături de marsupiale, unii purtând tulpini slăbite ale virusului. Epidemia a cedat în cele din urmă locul endemiei, pe măsură ce majoritatea iepurilor au devenit expuşi. Lecţia: modificarea ecologiei bolilor riscă să aibă consecinţe imprevizibile.

Ajutarea sistemului nostru imunitar

Înarmaţi cu noile noastre cunoştinţe, mai putem face ceva, colectiv sau
5 5 5? 1 '
personal, pentru a elimina infecţiile grave? Putem folosi puterea şi specificitatea sistemului imunitar în avantajul nostru, pentru a-l antrena să prevină boli precum cancerul şi pentru a ne ajuta să trăim fără infirmităţi cronice?6 Primul pas către o sănătate utopică este simplu şi de mică tehnologie: să fim hrăniţi corespunzător. Menţinerea unui regim alimentar sănătos şi o activitate fizică moderată sunt cerinţe de bază. În prezent, o parte a lumii pare să aibă o abundenţă de alimente, însă altele suferă de malnutriţie sau chiar de foamete, ambele cu efecte negative asupra rezistenţei la boli. Nu este deloc clar că alimentele abundente pe care le consumăm în ţările bogate sunt mai sănătoase decât în urmă cu un secol, iar alimentele ultraprocesate ne pot destabiliza imunitatea în mod direct sau indirect. În prezent, se pune accentul pe intervenţia în vederea diversificării microbiotei noastre, ceea ce ar putea presupune pur şi simplu luarea în considerare serioasă a ceea ce constituie o dietă variată şi sănătoasă[7].

Vaccinarea rămâne arma noastră cea mai puternică împotriva bolilor infecţioase, salvând în fiecare an peste 3 milioane de vieţi. Din fericire, vaccinurile îi protejează în prezent împotriva celor mai periculoase boli, cum ar fi difteria, haemophilus, hepatita, rujeola, meningococul, oreionul, pneumococul, poliomielita, rotavirusul, rubeola, tetanosul şi tusea convulsivă. Alte infecţii, cum ar fi scarlatina şi impetigo, sunt tratabile şi, dacă nu este tratată, scarlatina poate duce la afecţiuni mai grave care afectează inima, rinichii şi alte părţi ale corpului. Poate fi avantajos să te îmbolnăveşti devreme de unele infecţii, inclusiv de varicelă, şi din acest motiv vaccinarea nu se face în toate ţările. Se susţine că vaccinarea împiedică circulaţia virusului, caz în care copiii nevaccinaţi, neafectaţi, ar putea suferi o infecţie mai gravă la vârsta adultă.

Pe lângă vaccinare, învăţăm cum să dăm o mână de ajutor sistemului imunitar cu o serie de tratamente care selectează elemente imunitare unice, le îmbunătăţesc în clinică sau în laborator şi le reintroduc în organism.

Anticorpii monoclonali sunt transformaţi în gloanţele magice la care visa Paul Ehrlich în urmă cu un secol, deoarece combină specificitatea rafinată cu puterea uluitoare, vizând un singur organism, o singură proteină sau toxină. Sute de anticorpi monoclonali, unele dintre mai bune medicamente moderne, sunt aprobate pentru tratament şi multe altele sunt în curs de dezvoltare. În plus faţă de anticorpi ca medicamente, tratamente cu celule imunitare, inclusiv celule T şi NK ucigaşe concepute pentru a ataca cancerele şi pentru a devia răspunsurile imunitare în afecţiuni cronice, exploatând direct sistemul în moduri sofisticate. Se speră că astfel de cunoştinţe vor contribui la ameliorarea unei varietăţi de afecţiuni cronice.[8]
[5] [5] [5] [5]

Medicina *personalizată* este mantra la modă în domeniul asistenţei medicale; exploatarea circumstanţelor genetice şi clinice ale fiecărui pacient pentru a adapta medicamentele moderne[9]. Până în prezent, aceste tratamente nu sunt disponibile în general, deşi, după cum se menţionează în capitolul 15, ele sunt în curs de dezvoltare pentru cancer. Costurile acestora sunt prohibitive, astfel încât se discută dacă ar trebui să cheltuim bani pentru dezvoltarea lor pentru un număr mic de persoane înstărite, în detrimentul tratamentelor sau vaccinurilor care, pentru o doză de câţiva penny, pot ameliora suferinţe mai răspândite. Cu toate acestea, istoria arată că tratamentele individuale de pionierat conduc în cele din urmă la îmbunătăţiri pentru toţi.

Cercetarea de noi soluţii pentru anumite boli este în plină dezvoltare. De exemplu, o inovaţie recentă, o soluţie „naturală”, a fost propusă împotriva Dengue, boala

cunoscută şi sub numele de febra oaselor rupte, din cauza durerilor musculare şi osoase pe care le provoacă. Boala este transmisă de un virus care face autostopul în ţânţari. Intervenţia prin infectarea deliberată a populaţiei de ţânţari cu bacteria *Wolbachia* suprimă creşterea virusului, ceea ce reduce probabilitatea ca acesta să răspândească boala.10 În plus, *Wolbachia* este transmisă generaţiei următoare de ţânţari, oferind o protecţie de lungă durată. Acest tip de abordare nu este diferit de utilizarea prădătorilor naturali de insecte în ecologie, în loc să se bazeze pe utilizarea din ce în ce mai frecventă a pesticidelor, valorificând conceptul „duşmanul duşmanului meu este prietenul meu”. *Atenţie însă la semnele de avertizare tocmai menţionate în legătură cu iepurii.

Abuzul de imunitate

După cum am menţionat anterior, este dificil să îmbunătăţim imunitatea, dar este uşor să abuzăm de ea. Trăind în sărăcie, subnutriţi, obezi sau prost hrăniţi, în condiţii de aglomeraţie, suntem mai vulnerabili la boli prin compromiterea imunităţii noastre şi favorizarea infecţiilor. Aceste probleme necesită soluţii politice şi sociale dificile în domeniul sănătăţii publice, alături de intervenţia medicală şi de noi medicamente, dar, dacă suntem optimişti, tendinţa este de îmbunătăţire treptată[11]. Serviciile de sănătate nu sunt concepute pentru a elimina probleme precum sărăcia, dependenţa şi criminalitatea, singurătatea şi stresul asociate, care necesită soluţii durabile, altele decât spitalizarea şi închisoarea^[12])- Atunci când suntem bolnavi, ne agăţăm de tratamente potenţiale, oricât de puţin plauzibile ar fi. Dintre numeroasele tratamente ciudate propuse de-a lungul istoriei, de la sângerare la ţigări împotriva astmului, de la tratamentul cu radiu la glandele de capră, de la acupunctură la plantele de salcie, puţine s-au dovedit a fi eficiente, dar acest lucru nu le împiedică pe cele neprobate să ne fie prezentate. Zece la sută din toate suplimentele alimentare vândute în SUA pretind că

stimulează sănătatea imunitară, dar există foarte puţine dovezi că acestea au vreun beneficiu[13].

Unul dintre principalele noastre abuzuri asupra sănătăţii imunitare este reprezentat de antibiotice, medicamente care nu provoacă dependenţă şi de care suntem dependenţi. Utilizarea lor excesivă flagrantă este un scandal care mocneşte de zeci de ani, putând exacerba o viitoare pandemie „ascunsă”. Mai mult de 1,2 milioane de oameni au murit din cauza infecţiilor cauzate bacterii rezistente la antibiotice în 2019, mai mult decât numărul anual de decese cauzate de malarie sau SIDA.14 Aproape toate antibioticele comune utilizate în prezent au fost descoperite înainte de 1950 şi multe companii farmaceutice au abandonat temporar dezvoltarea de noi antibiotice, considerându-le neprofitabile din punct de vedere financiar.[15] Spitalele din întreaga lume se bazează pe capacitatea de a trata infecţiile în timpul procedurilor chirurgicale comune, iar revenirea bolilor bacteriene comune, odată aflate sub control, este de neconceput.

Nimeni nu doreşte să renunţe la beneficiile supreme ale antibioticelor, aşa că nu ar trebui să ne fie greu să păstrăm avantajele lor şi să evităm patologia. Pe parcursul copilăriei, americanul mediu este supus la aproximativ douăsprezece tratamente cu antibiotice, iar strategia noastră viitoare trebuie să fie limitarea utilizării acestora pentru afecţiuni neserioase şi pentru îngrăşarea animalelor. Expunerea la antibiotice în copilărie se corelează cu afecţiuni

adverse ale sănătăţii mai târziu în viaţă, inclusiv alergii, astm, artrită şi obezitate, deşi dovezile nu sunt suficiente pentru a stabili o asociere cauzală[16]. Găsirea de noi antibiotice, deşi esenţială, nu este o soluţie în sine,
7 5 5 7 5 7
la fel cum construirea mai multor drumuri generează mai

trafic, nu mai puţine blocaje, o problemă cunoscută de planificatori drept *cerere indusă.* Sally Davies, fost medic-şef al Regatului Unit, a numit rezistenţa antimicrobiană: „o pandemie tăcută care creşte în umbră. [17] Imunitatea noastră are uneori nevoie de o mână de ajutor, nu de înăbuşire.

Putem face multe pentru a evita infecţiile şi a promova imunitatea în moduri simple. Cu ajutorul supravegherii moderne, ştim că trebuie să ne luăm măsuri de precauţie atunci când o nouă boală devine epidemică, evitând infecţia până când devin disponibile vaccinuri eficiente. Noi pandemii, fie că sunt cauzate de un nou coronavirus, de virusul gripei sau de altceva, vor apărea şi nu ştim când. Sarah Gilbert, care a condus echipa care a elaborat vaccinul SARS-CoV-2 de la Oxford, sugerează că ar trebui să investim în apărarea vaccinurilor la fel cum investim în armată; cu alte cuvinte, ar trebui să formăm o *forţă sanitară* 18. În prezent, putem secvenţia în câteva ore orice agent patogen nou şi să concepem cu precizie vaccinuri sigure, dar scăpările de vaccinuri precum malaria, gripa şi HIV/SIDA vor rămâne o provocare.

Evitarea microbilor şi igiena prea zeloasă sunt considerate a fi un factor care influenţează creşterea imunităţii prea agresive care apare în autoimunitate şi alergie, aşa-numitele „boli ale civilizaţiei”. Ar trebui să lăsăm copiii să fie expuşi la infecţii uşoare în copilărie pentru a le condiţiona sistemul imunitar şi a-i proteja de afecţiuni cronice ulterioare? În ceea ce priveşte curăţenia, în special în cazul bebeluşilor, ale căror sisteme imunitare sunt potenţial imature, politicile sunt confuze: în Regatul Unit, Irlanda şi Australia se recomandă sterilizarea biberoanelor până la vârsta de un an, în Statele Unite la două luni, iar în Franţa sterilizarea nu este deloc esenţială. 19 Oricine a avut grijă de un bebeluş ştie că totul, curat sau murdar, este explorat prin gust. Termenul oficial este mouthing, propus de antropologi ca o modalitate naturală de calibrare a sistemului imunitar[20]. Suntem confuzi când vine vorba de

linia fină dintre expunerea noastră şi a copiilor noştri la microbi şi încercarea zadarnică de a-i evita.

Poate că suferim mai mult stres decât vânătorii-culegători, cu efectele sale negative asupra sănătăţii noastre. Răspunsul lor la stres, doza bruscă de adrenalină, era probabil activat doar ocazional, în timp ce în viaţa modernă putem suferi de o ploaie constantă de stres de grad scăzut. Dacă este adevărat, acest lucru conduce la niveluri mai ridicate de cortizol, hormonul de alarmă al naturii, la mai multe inflamaţii nespecifice şi la un sistem imunitar care nu se poate deconecta. Este posibil să se demonstreze că factorii sociali, inclusiv singurătatea, depresia şi chiar îndrăgostirea, modifică expresia genelor şi funcţiile celulelor sistemului imunitar[21]. Marmot a descoperit beneficiile pentru sănătate ale faptului de a fi împlinit în muncă, de a avea legături ceilalţi, de a avea intuiţie, de a fi conştient, de a crede şi de a avea un sentiment de scop. Cu alte cuvinte, a fi mulţumit ajută la prevenirea bolilor şi ar trebui să fie în beneficiul atât al celor săraci, cât şi al celor bogaţi*[22] Cum se poate traduce stresul în imunitate scăzută? O modalitate este prin somnul neregulat care însoţeşte stresul. La şoareci, privarea continuă de somn induce o inflamaţie profundă, ducând la moarte în patru zile. Chiar şi perioadele scurte de privare de somn determină circulaţia prostaglandinelor provenite din creier, care stimulează imunitatea înnăscută şi numărul de neutrofile[23]

Este sistemul nostru imunitar pregătit pentru secolul XXI?

Un cercetător de la Universitatea din San Diego, Stephen Hedrick, s-a întrebat de ce, în copilărie, a suferit de rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă şi gripă, în timp ce animalele sale de companie păreau să rămână sănătoase,24 şi poate că Covid-19 se va alătura listei lui Hedrick de boli ale copilăriei pe măsură ce va deveni endemică.[25] El a presupus că suntem probabil specia cea mai bolnavă. Dacă are

dreptate, de ce ar putea fi aşa? Probabil că, la fel ca în cazul tuturor celorlalte specii, epidemiile ocazionale sunt inevitabile, dar, odată cu inventarea agriculturii, ne-am stabilit în populaţii statice mari, care au susţinut circulaţia organismelor mai infecţioase[26]/[27])[A] măsură ce neam extins ca număr, am devenit mai predispuşi la contagiune. Escaladarea inexorabilă a civilizaţiei este o reţetă perfectă pentru epidemiile de mulţime. Unii observatori adoptă punctul de distopic conform căruia ne-am schimbat ecosistemul într-o clipită evolutivă; acesta este dezechilibrat şi este posibil să plătim preţul prin transmiterea infecţiilor într-o lume modernă pentru care nu suntem potriviţi din punct de vedere genetic şi cultural[28]. Dorinţa noastră insaţiabilă de a comunica, de a socializa, este atât un avantaj, cât şi un călcâi al lui Ahile. Întâlnim mai mulţi oameni la aeroport, chiar înainte de a ne urca în avion, decât întâlneau unii vânători-culegători în întreaga lor viaţă. Chiar şi acum un secol, mulţi oameni călătoreau rar mai mult de 80 de kilometri de casă. Acum putem călători în cealaltă parte a lumii, putem infecta câteva zeci de persoane şi putem declanşa o pandemie înainte de cină, în special înainte de apariţia oricăror simptome. Iar condiţiile climatice înseamnă că focare precum gripa se transferă în întreaga lume odată cu anotimpurile, supraîncărcate de călătoriile internaţionale[29].

Deplasarea oamenilor din cauza încălzirii globale ar putea favoriza şi mai mult răspândirea infecţiilor, iar schimbările climatice au alte efecte, mai puţin tangibile, dar mai profunde, asupra incidenţei bolilor. Malaria, de exemplu, îşi modifică aria geografică pe măsură ce schimbările de temperatură, secetele şi inundaţiile îşi pun amprenta, iar bolile ecuatoriale migrează treptat spre pol[30]. Perioadele calde mai lungi explică creşterea numărului de cazuri de leishmanioză, boală tropicală neglijată, care se dobândeşte prin înţepături de musculiţe de nisip, în locuri precum Texas. Se credea că viermele hookworm, care consumă

energie, răspândit odinioară în zonele defavorizate din statele sudice şi responsabil pentru stereotipul ţăranului letargic, fusese eliminat prin îmbunătăţirea condiţiilor de igienă, dar acesta revine în forţă, ajutat de condiţiile mai calde. Aceste efecte se adaugă la pierderile de recolte şi la malnutriţia care urmează, făcând unele populaţii mai vulnerabile la boli.

Optimiştii subliniază faptul că în societăţile moderne trăim mai mult, suntem mai înalţi şi mai sănătoşi şi pierdem mai puţini copii din cauza bolilor din copilărie. Este adevărat că, în ultimele câteva secole, sănătatea sa îmbunătăţit în mod constant, pe măsură ce tot mai mulţi oameni au scăpat de sărăcie şi malnutriţie. Pesimiştii ar susţine că suferim de tot mai multe

5 5 5 5

afecţiuni cronice, cum ar fi bolile autoimune, alergiile şi bolile de imunitate prea agresivă. Igiena noastră îmbunătăţită, mai puţine infecţii în copilărie şi, în mod esenţial, mai puţină expunere la o gamă largă de organisme inofensive, perturbă potenţial nivelul adecvat de inflamaţie la care suntem adaptaţi din punct de vedere evolutiv[31].

Viitorul imunologiei

Înţelegerea noastră asupra imunităţii nu stă pe loc; noi descoperiri apar constant, pe măsură ce vechile idei sunt modificate sau respinse, generând noi enigme. De exemplu, conceptul din manuale privind diferenţa dintre imunitatea înnăscută şi cea adaptivă, conform căruia doar aceasta din urmă are memorie, nu este atât de clar precum s-a crezut iniţial. O serie de experimente susţin noţiunea de „memorie inflamatorie”, capacitatea unor celule imunitare înnăscute de a fi modificate ca răspuns la provocarea unui agent patogen şi de a transmite aceste informaţii pe măsură ce se divid, datorită modificării epigenetice a ADN-ului lor. Infecţia cu virusuri persistente, cum ar fi EBV sau CMV, de exemplu, duce la o modificare permanentă a „peisajului

inflamator” la individul respectiv. Acest fenomen, care determină din nou modificări epigenetice, poate ajuta explicarea de ce profilurile imunitare ale gemenilor, cu ADN identic, sunt atât de radical diferite (capitolul 2). Unele experimente sugerează că modificările epigenetice pot fi transmise de la o la alta. Acest lucru face obiectul unor dezbateri aprinse, dar, dacă se confirmă, „moştenirea epigenetică transgeneraţională” ar putea ajuta la explicarea studiului olandez privind foametea, citat în capitolul 20, în care înfometarea bunicilor a dus la modificări detectabile ale greutăţii generaţiilor următoare. Aceste studii privind sistemul imunitar au condus la propuneri conform cărora celulele din alte ţesuturi, cum ar fi cele din piele sau neuronii, ar putea fi, de asemenea, capabile să stocheze amintiri celulare[32].

Acesta este un exemplu din multe altele, care arată că cunoştinţele noastre despre imunitate sunt departe de a fi complete. Mai sunt atât de multe de învăţat. La începutul cărţii ne-am întrebat ce este sistemul imunitar, ce face şi cum face? Cum ne menţine sănătoşi şi cum ne apără de inamicii invizibili? Am primit deja răspunsul scurt. Cel lung este că încă mai . Am descoperit că, în imunitate ca şi în război, vigilenţa, detensionarea şi diplomaţia sunt la fel de importante ca agresiunea şi distrugerea.

* Posibilitatea ca SARS-CoV-2 să fi scăpat dintr-un experiment de laborator rămâne în discuţie.

* Unii preferă termenul de „imunitate a populaţiei” celui de „imunitate a turmei”, acesta din urmă fiind utilizat pentru bovine.

* Un concept reiterat de-a lungul celui de-al Doilea Război Mondial – dar proverbul îşi are originea în timpuri străvechi, cum ar fi Arthasastra din secolul al lll-lea î.Hr., un document sanscrit privind strategia militară.

* 'O inimă veselă face bine ca un medicament; dar un duh

zdrobit usucă oasele': Proverbe 17:22.